















IL  
**POLICLINICO**

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA ED IGIENE

FONDATO DAI PROFESSORI

**GUIDO BACCELLI      FRANCESCO DURANTE**

---

**SEZIONE MEDICA**

---

**Vol. XXVI — Anno 1919**

---

**ROMA**

**N. 14 — Via Sistina — N. 14**

**1919**



COLLEGE

THE UNIVERSITY OF CHICAGO



# Indice alfabetico delle memorie originali pubblicate nell'anno 1919 sulla Sezione Medica del " POLICLINICO "

Volume XXVI (1919)

- Albuminurie (Le) non nefritiche. — Prof. Ilario Romanelli. Pag. 62.
- Adiposi dolorosa (Contributo clinico ed anatomo-patologico allo studio dell'). — Dott. Ermanno Mingazzini. Pag. 49.
- Anemia perniciosa e infezione tifica. — Prof. Ferruccio Marcora. Pag. 424.
- Aritmia sinusale completa in un caso di febbre di Malta. — Dott. G. V. Ferralis. Pag. 18.
- Ascesso epatico amebico (Alcuni criteri di diagnosi dell') e le indicazioni alla cura medica. — Prof. Tommaso Pontano. Pag. 169.
- Ascesso epatico dissenterico (Risposta alle critiche del dott. Simoncelli « Sulla cura medica » dell'). — Prof. Tommaso Pontano. Pag. 236.
- Ascesso epatico dissenterico (Sulla cura medica dell'). — Dott. Guido Simoncelli. Pag. 222.
- Blefaroplasmo tonico unilaterale (A proposito del). — Prof. Antonio Mendicini. Pag. 286.
- Cirrosi biliare ipertrofica a forma ipersplenomegalica. — Prof. Giovanni Antonelli. pag. 347.
- Cuore (La legge del). — Prof. Augusto Murri. Pag. 1.
- Echinococcosi umana (Sul valore dell'intradermoreazione nell'). — Prof. Antonio Gasbarrini. Pag. 441.
- Granuloma maligno (Del). — Prof. Pietro Sisto. Pag. 209.
- Influenza (Associazioni batteriche nell') e relativa siero-profilassi. — Proff. G. Tizzoni e G. Vernoni. Pag. 187.
- Influenza epidemica (Studi sulla). — Prof. Guido Vernoni. Pag. 325.
- Influenza (Lesioni nervose da). — Dott. Gustavo Tanfani. Pag. 321.
- Ittero emolitico splenomegalico operato di splenectomia (A proposito di un caso singolare di). — Dott. Livio Losio, Pagina 410.
- Malaria (La) nell'ospedale militare Mantegna di Milano nell'anno 1918. — Prof. Cesare Pezzi. Pag. 199, 239.
- Malaria (Un caso di chiluria intermittente da). — Prof. Gustavo Quarelli. Pag. 121.
- Nervi periferici (Sulle paralisi dissociate dei) consecutive a traumi di guerra. — Proff. G. Mingazzini e G. Fumarola. Pag. 257, 289.
- Nistagmo spontaneo (Sul). — Proff. Guglielmo Bilancioni e Achille Romagna Manioia. Pag. 461.
- Pallestesia (Ulteriori studi sulla) — Dott. Casimiro Frank. Pag. 387.
- Pleuro-tifo (Contributo alla conoscenza del). — Prof. Emanuele Mondolfo. Pag. 193.
- Psiconevrosi (Le) motorie nei militari. — Prof. Giuseppe Pellacani. Pag. 275.
- Reazione di Wassermann (La) con la titolazione del complemento. — Dott. ssa Bianca Frattini. Pag. 23.
- Sclerosi disseminata del sistema nervoso (Sopra un caso di). — Prof. Pietro Albertoni. Pag. 361.
- Siero antitetanico (Sulla determinazione del potere immunizzante del) a mezzo della stricnina. — Proff. G. Tizzoni e P. Perucci. Pag. 109.
- Splenomegalia emolitica. — Prof. Angelo Ceconi. Pag. 129.
- Splenomegalia emolitica familiare. — Prof. Pietro Biffis. Pag. 394.
- Spondilosi rizomelica ed osteomalacia. (Contributo allo studio delle spondilopatie croniche). — Prof. Nicola Pende. Pagina 446.
- Sporotricosi (Sopra due nuove osservazioni di). — Prof. Carlo Vignolo-Lutati. Pagina 160.
- « Tabes dorsalis » (Sopra un caso di) con manifestazioni sifilitiche e con reperto della spirochaeta pallida nel tessuto calloso circostante all'ulcera perforante. — Prof. Augusto Giannelli. Pag. 381.
- Tifo addominale (Due casi di emiplegia come complicazione del). — Dott. Ernesto De Sarro. Pag. 32.
- Tronchi nervosi (Primi nostri risultati di interventi chirurgici sui) — Proff. G. Boschi e A. Perrone. Pag. 385.
- Tumori sarcoidi cutanei (Per la conoscenza dei) nel loro rapporto con gli stati pseudo-leucemici. — Prof. P. L. Bosellini. Pag. 147.
- Virus influenzale (Sulla filtrabilità del). — Prof. Carlo Moreschi. Pag. 97.



# COLLABORATORI EFFETTIVI

DELLA

## SEZIONE MEDICA

Volume XXVI (1919)

- Albertoni prof. Pietro, direttore dell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Bologna. Pag. 361.
- Antonelli dott. Giovanni, libero docente, assistente nell'Istituto di Semeiotica medica della R. Università di Roma. Pag. 347.
- Bilancioni dott. Guglielmo, libero docente, aiuto nella Clinica oto-rino-laringoiatrica della R. Università di Roma. Pagina 461.
- Biffis dott. Pietro, libero docente, assistente nell'Istituto di Patologia speciale medica e di Clinica medica propedeutica della R. Università di Torino. Pagina 394.
- Boschi dott. Gaetano, libero docente, Ferrara. Pag. 385.
- Bosellini prof. Pier Lodovico, direttore della R. Clinica Dermosifilopatica dell'Università di Sassari Pag. 147.
- Ceconi prof. Angelo, direttore dell'Istituto di Patologia speciale medica e Clinica medica propedeutica della R. Università di Torino. Pag. 129
- De Sarro dott. Ernesto, Ospedale Maggiore di Milano. Pag. 33.
- Ferralis dott. Giovanni, aiuto nell'Istituto di Patologia e di Clinica medica della R. Università di Sassari. Pag. 18.
- Frank dott. Casimiro, assistente nella Clinica delle malattie nervose della R. Università di Roma. Pag. 387.
- Frattini dott. ssa Bianca, Istituto di Patologia speciale medica e Clinica medica propedeutica della R. Università di Torino. Pag. 23.
- Fumarola dott. Gioacchino, libero docente, Roma. Pag. 257, 289.
- Gasbarrini dott. Antonio, libero docente, aiuto all'Istituto di Clinica medica della R. Università di Pavia. Pag. 441.
- Giannelli dott. Augusto, libero docente, direttore del Manicomio Provinciale di Roma. Pag. 381.
- Losio dott. Livio, direttore dell'Ospedale Civile di Castel S. Giovanni. Pag. 410.
- Marcora dott. Ferruccio, libero docente, aiuto all'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 424.
- Mendicini dott. Antonio, libero docente, Roma. Pag. 286.
- Mingazzini dott. Ermanno, Clinica delle Malattie nervose della R. Università di Roma. Pag. 49.
- Mingazzini prof. Giovanni, direttore dell'Istituto di Neuropatologia della R. Università di Roma. Pag. 257, 289.
- Mondolfo dott. Emanuele, libero docente, Istituto di Clinica medica generale della R. Università di Pisa. Pag. 193.
- Moreschi prof. Carlo, direttore dell'Istituto di Patologia e Clinica medica della R. Università di Sassari. Pag. 97.
- Murri prof. Augusto, onorario di Clinica medica nella R. Università di Bologna. Pag. 1.
- Pellacani dott. Giuseppe, libero docente, Bologna. Pag. 275.
- Pende dott. Nicola, libero docente, aiuto nell'Istituto di Patologia medica della R. Università di Palermo. Pag. 446.
- Perrone dott. Alfredo, libero docente, Bologna. Pag. 385.
- Perrucci dott. Pietro, libero docente, Istituto di Patologia generale della R. Università di Bologna. Pag. 109.
- Pezzi prof. Cesare, libero docente, assistente nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 199, 239.
- Pontano dott. Tommaso, libero docente, aiuto nel R. Istituto di Clinica medica Roma. Pag. 169, 236.
- Quarelli dott. Gustavo, libero docente, Torino. Pag. 121.
- Romagna-Manoia dott. Achille, libero docente, aiuto negli Ospedali di Roma. Pag. 461.
- Romanelli dott. Ilario, libero docente, Roma. Pag. 62.
- Simoncelli dott. Guido, assistente degli Ospedali Riuniti di Roma. Pag. 222.
- Sisto dott. Pietro, libero docente, aiuto nell'Istituto di Patologia medica e Clinica medica propedeutica della R. Università di Torino. Pag. 209.
- Tanfani dott. Gustavo, Bari. Pag. 321.
- Tizzoni prof. Guido, direttore dell'Istituto di Patologia generale della R. Università di Bologna. Pag. 109, 187.
- Vernoni dott. Guido, libero docente, aiuto nell'Istituto di Patologia generale della R. Università di Bologna. Pag. 187, 325.
- Vignolo-Lutati dott. Carlo, libero docente, R. Istituto Dermatologico « Carlo Alberto » di Torino. Pag. 160.



# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

FONDATA DAL

**Prof. GUIDO BACCELLI**

## SOMMARIO.

I. **Prof. A. Murri.** - *La legge del cuore.* — II. **Dott. G. V. Ferralis.** - *Aritmia sinusale completa in un caso di febbre di Malta.* — III. **Dott. Bianca Frattini.** - *La reazione di Wassermann con la titolazione del complemento.* — IV. **Dott. E. De Sarro.** - *Due casi di emiplegia come complicazione del tifo addominale.*

### I.

## La legge del cuore

AUGUSTO MURRI.

Uno dei più acuti investigatori della vita, che oggi sta consacrando le proprie forze intellettuali a questo altissimo problema, è il fisiologo Ernesto Starling. A lui tutti i curiosi della natura devono di poter penetrare un po' più profondamente in alcuni dei molto ascosi recessi della vita. Di recente egli ha pubblicato un lavoro, degno anch'esso del suo nome, con il titolo: *La legge del cuore* (1).

Chi fosse vago di critiche potrebbe accusare di presunzione quell'uomo benefico, poichè il suo lavoro s'inizia ricordando come 350 anni sono Fracastoro avesse affermato che i movimenti del cuore non potevano esser compresi che da Dio. Ma sarebbe ingiusto disconoscere che in questi 350 anni, della luce che abbia illuminato l'argomento n'è sorta. Nullameno quest'opera ultima dello Starling è del tutto fuori del dominio, che l'idea di Gaskell, tanto validamente secondata da Engelmann, da His, da Mackenzie, da Weckenbach e da tanti altri fisiologi, anatomici e clinici, ha attirato sul cuore il pensiero e l'opera dei moderni. Il fenomeno, che più intensamente ha di recente attirato la feconda attenzione di Starling,

(1) E. STARLING, *The Law of the heart*. Longmann, Green and Co., London, 1918.



non era nè ignoto, nè singolare: ed è la capacità del cuore ad adattare il suo lavoro alle condizioni diverse dell'organismo. Sanno bene gli alpinisti che la loro salute è buona tanto se passano giornate intere in una comoda poltrona, quanto se un giorno salgono a 1000 o 2000 metri sul mare: ed i nostri giovani eroi, che han languito per mesi nelle trincee, si sono inerpicati furiosamente sulle balze più scoscese delle Alpi il giorno in cui era giunto il momento di ricacciare dal suolo italiano i profanatori eterni del nostro diritto. Senza saper come, tutti sapevano pure che per far questo la cooperazione d'un cuore sano era necessaria. E se il Greco, che corse ad annunziare la vittoria di Maratona, cadde appena proclamata la lieta novella, è lecito sospettare che quel generoso non possedesse un cuore normale. I nostri soldati han corso tratti inauditi per giungere rapidamente a Rovereto e a Trento e il cuor loro non fu da meno del loro eroico fervore patriottico. Starling riferisce che Krogh ha sperimentalmente *misurato* le differenze di lavoro, delle quali un cuore sano è capace: un ventricolo sinistro d'uno in riposo spinge tre litri di sangue per minuto, durante un esercizio moderato ne spinge 12, durante un lavoro violento può spingere 21 litri al minuto. Ciò pare la cosa più semplice di questo mondo, perchè quello che cade tutti i giorni sotto l'osservazione comune si sa che dev'essere così e sembra che non esiga spiegazione. Ma se si domanda com'è che il cuore si trova sempre pronto a mutare la propria azione e a proporzionare il suo lavoro per soddisfare all'ufficio, che in natura gli spetta, invano si attende una risposta sicura. Starling l'ha cercata usando i più sottili accorgimenti sperimentali per sorprendere qual'è il meccanismo, per cui un medesimo cuore può dare un prodotto di lavoro così diverso. Nei libri corre come assioma l'affermazione, che la funzione cardiaca è *automatica* e nulla si può addurre contro tale insegnamento, perchè il fatto prova come il miocardio possa funzionare diversamente anche se tutto all'intorno di esso resta immutato. La parola *automatismo* non è di quelle che illuminano. Io cercai sempre di spogliare tale parola da quel certo senso di mistero che potrebbe avere per chi pensasse che un'azione non fosse preceduta, anzi provocata da uno stimolo. Per automatismo d'un organo non è possibile intendere altro, se non questo, che nella sua intima economia vige un processo di mutamenti continui, per i quali risorge lo stimolo alla sua funzione senza che nulla dall'esterno sia venuto a modificarlo: così il miocardio si contrae senza che il minimo eccitamento venga al cuore da fuori di esso, ma poichè è inconcepibile che la contrazione avvenga senza che qualche cosa la provochi, così è forza ammettere che questo nonnulla, che determina la sistole cardiaca, sia elaborato nel cuore stesso, dal cuore stesso, che, in altri termini, la funzione cardiaca sia *automatica*. È così che un cuore estratto dal



corpo d'un animale e tenuto in condizioni esterne perfettamente immutabili seguita a pulsare per un tempo più o meno lungo riproducendo e distruggendo da sè la condizione necessaria al suo contrarsi ritmico, finchè tale proprietà s'esaurisce. Allora lo stimolo generatosi diventa insufficiente: pereì la sistole cessa, quantunque la facoltà di contrarsi del miocardio non sia estinta. Ciò è dimostrato dal suo riapparire, non appena uno stimolo esterno pervenga ad impressionare il muscolo cardiaco.

Quest'automatismo del cuore non è solo un fenomeno mirabile per chi investiga le condizioni della vita normale, ma rappresenta anche un congegno di estrema importanza per noi, la cui mira è di preservare la vita degli uomini aiutandoli ad evitare quei disordini delle funzioni, che l'annienterebbero. Così avviene che la circolazione del sangue, ch'è la funzione più essenziale della vita e ch'è indissolubilmente legata alla sistole del cuore, si mantiene anche contro le più gravi offese dell'organismo, grazie agl'intimi congegni del miocardio.

Ma per quanto questa mirabile proprietà del miocardio risegga nella speciale costruzione ed eccitabilità de' suoi elementi, gli agenti esteriori han nondimeno un gran potere di modificarli: basta pensare alle modificazioni della funzione cardiaca per un mutamento della temperatura del cuore. È naturale che gli sperimentatori abbiano cercato di scoprire quali sono le condizioni che valgono a modificare l'azione miocardica.

E già molte e importantissime nozioni si sono accumulate da poter giustificare, fino ad un certo punto, il titolo di *La legge del cuore* che Ernesto Starling ha messo sul frontespizio della sua pubblicazione. Ma il grande Fisiologo riassume prima in forma mirabile e concisa il frutto delle altrui osservazioni e annunzia poi i fenomeni da lui scoperti.

Il punto più intensamente analizzato dall'illustre Fisiologo di Cambridge concerne la mirabile facoltà del miocardio ad adattare la forza da esso spiegata alle resistenze che il sangue incontra nelle arterie. I fisiologi e i clinici si sono rivolti quasi esclusivamente a tale fenomeno. Starling scrive: *Prima erasi pensato, in base agli esperimenti di Franck, che il fattore essenziale determinante la forza contrattile del muscolo cardiaco fosse la tensione cui esso era sottoposto al principio della contrazione.* Starling contesta l'affermazione di Franck e dimostra che *dentro limiti fisiologici quanto è più grande il volume del cuore, tanto più grandi sono l'energia delle sue contrazioni e la somma degli scambi chimici, che accompagnano ciascuna contrazione.* Che non sia la tensione intraventricolare l'origine dell'aumento della forza contrattile è provato dal fatto scoperto da Starling che *l'aumento della tensione diastolica è in principio senza importanza (negligible) e che appena la pressione dentro il ventricolo*



*comincia a crescere durante la diastole tanto da determinare una distensione passiva delle fibre muscolari del cuore, la tensione assoluta determinata dalla contrazione cresce molto poco od anche s'abbassa. Non può dunque esserci dubbio che è il volume dei ventricoli sull'inizio della contrazione anzi che la pressione dentro le loro cavità ciò che determina la quantità di energie liberate durante la contrazione.*

Ecco una concezione scientifica alla quale finora non ci avevano educato nè la fisiologia, nè la patologia. Il merito di Starling sta nell'averla tratta da sperimenti propri, il cui valore non potrà infirmarsi, se altri sperimenti più esatti non li dimostreranno errati. Intanto la dottrina ora esposta ha anche il pregio di unificare causalmente condizioni, che sembrerebbero molto diverse, quali la condizione del cuore in diastole e in sistole. L'aumento del volume cardiaco può aversi in tutt'e due le condizioni: nella sistole per impedito vuotamento nelle arterie, nella diastole per aumento dell'afflusso dalle vene.

Starling investiga anche più profondamente l'origine di questo fenomeno e la trova nella distensione delle fibre muscolari. Un aumento di volume del cuore non si può concepire (esclusa, ben inteso, un'ipertrofia del miocardio) se non ammettendo un allungamento delle fibre muscolari. Gli sperimenti di Hill e di Evans dimostrarono che, accrescendo moderatamente la lunghezza di un muscolo dello scheletro, crescono proporzionalmente la tensione e il calorico sviluppato da esso. Starling con una sintesi geniale inferisce così, che *la legge del cuore è la stessa che la legge del tessuto muscolare in genere e che l'energia della contrazione, misurata comunque, è una funzione della lunghezza della fibra.*

Un medico pratico grossolano potrebbe giudicare inconciliabile con la clinica questa conclusione dell'illustre Fisiologo inglese. I grandi clinici inglesi, da Stokes a Walsche e a Graves, misero in rilievo il fatto, che i cuori più grandi erano i più deboli, e Traube insegnava dopo di loro, che la prognosi dei vizi cardiaci s'aggrava tanto più, quanto più di dilatazione si associa all'ipertrofia. Tali osservazioni sono così giuste, come gli sperimenti di Starling. Fra le une e le altre non esiste la più lieve contraddizione. Starling scrive che *il Fisiologo studioso dei nervi e dei muscoli fu per anni rimproverato dal così detto medico pratico di sciupare il suo tempo e la sua attenzione per cose che han poca importanza in medicina, e questo è vero. Ma è anche vero che le nozioni che ci forniscono gli sperimentatori, benchè indispensabili per noi, ci condurrebbero in perdizione, se noi non sapessimo combinarle e svolgerle con l'aggiunta dei fatti clinici che i fisiologi ignorano.*

Sono già 32 anni che io pubblicai le mie idee sull'origine della frequenza delle pulsazioni nei cuori malati. Quelle idee, rimaste ignote a tutti, han trovato ora nello studio di Starling non una



conferma, ma un punto di contatto, di cui molto mi compiaccio. I fisiologi e i clinici, che volevano interpretare le funzioni del cuore, non consideravano che gli ostacoli, che il ventricolo contraentesi incontrava nelle arterie o (detto colle parole su riferite di Starling) *la tensione, cui esso sottostava all'inizio della contrazione*. Io scrivevo allora che *i numerosissimi studi dei fisiologi intorno alla influenza, che la pressione intracardiaca esercita sulla frequenza del polso, non consideravano abbastanza la differenza tra la pressione durante la sistole ventricolare e la pressione durante la diastole. È lecito sospettare che la resistenza incontrata dal muscolo contraentesi non abbia l'effetto stesso di una "distensione operata sul muscolo rilasciato"*. Di più, io giudicavo verisimile che *la distensione diventasse uno stimolo della contrazione* (1).

La correlazione tra le mie idee di 32 anni addietro e quelle odierne di Starling non va più oltre, poichè io miravo a comprendere *la frequenza delle sistoli cardiache nei cuori malati* e Starling escludeva ogni studio sui cuori malati per restringersi a comprendere il fenomeno della *energia delle contrazioni*. Ma è di grande significato per me il vedere com'egli sia stato tratto a dare un valore grandissimo per la funzione del cuore anche al *periodo diastolico* e alla *distensione delle pareti del cuore*, a cui allora e poi non fu mai data importanza.

Nel lavoro di Starling si trovano affermazioni, le quali provano quanto fosse erronea la trascuratezza del riempimento del cuore col sangue venoso e il valore quasi esclusivo dato alla sistole e alla pressione arteriosa. Egli scrive: " Benchè coll'alterare la pressione arteriosa non si noti alcuna influenza sul prodotto funzionale del cuore, un grande effetto è prodotto d'un tratto, se si altera l'afflusso venoso „. Ed altrove: " noi vedemmo quanto era indipendente dalla pressione arteriosa il prodotto funzionale (*the output*) del cuore e come il cuore fosse atto a reagire ad un accresciuto afflusso venoso spingendo più sangue nelle arterie „.

La prima delle molte conclusioni del mio lavoro fu questa: " La pienezza delle cavità del cuore in diastole costituisce uno degli stimoli alla sistole „, ma l'idea medesima si ritrova dominante in tutto il lavoro, quantunque non lo sperimento, come per Starling, ma la contemplazione dei sintomi delle malattie avessero in me consigliato l'idea che Starling ha ora messo in così grande rilievo, cioè l'idea che il volume aumentato del cuore *diastolico* provoca una contrazione sistolica adeguata al bisogno funzionale.

Le ragioni, che 32 anni sono io invocavo, non potevano trovare tra gli studiosi il consenso di quelle oggi illustrate dall'insigne

(1) *La digitale, la frequenza del polso*. Bologna, 1887.



Fisiologo, non solo per la scarsa autorità di chi le additava, ma anche perchè, invece d'essere provate direttamente in un laboratorio, erano *inferite* dall'esperienza clinica. Così io diceva: " È lecito " sospettare che la resistenza incontrata dal muscolo contraentesi " non abbia l'effetto stesso di una *distensione operata sul muscolo rilasciato* „ una inferenza alla quale non c'è nulla da opporre, ma che non ha sulle menti la stessa forza di coercizione d'un protocollo o di un tracciato grafico comunicato da uno sperimentatore. Ed io stesso era così consapevole della differenza che corre tra il valore d'un fatto sperimentale e il valore d'una inferenza clinica, che m'esprimevo con formule sufficientemente riservate, come questa: " L'idea " che il riempirsi delle cavità cardiache costituisca un'occasione al " contrarsi del miocardio apparisce molto accettabile „. Tutto però il discorso mio fu una illustrazione continua di questa tesi tratta da moltissime considerazioni.

La coincidenza del mio pensiero clinico e del concetto fisiologico di Starling sta *tutta e solo* nell'importanza che egli ed io assegniamo al *volume del cuore diastolico*, alla distensione del miocardio in rilasciamento, all'attribuire alcune modificazioni della sistole alla precedente diastole. Taluno crederà di scorgere una inconciliabile differenza tra i fenomeni clinici e i fatti sperimentali. Io attribuivo alla distensione del miocardio la eccessiva frequenza del polso, Starling ha veduto invece che il polso rimaneva immutato. Eppure quella differenza è tutt'altro che inconciliabile. L'origine di essa è che *la legge del cuore* per Starling ha limiti e le mie osservazioni invece cominciano dopo varcati questi limiti. Traduco anche qui dal suo mirabile lavoro: " In un individuo sano la dilatazione del cuore non è che temporanea. Un aumento della pressione arteriosa produce un più abbondante affluire di sangue nei " vasi delle pareti del cuore e questo accresciuto arrivo d'ossigeno " e di sostanze alimentari migliora le condizioni fisiologiche di " ciascuna fibra muscolare, così che in ciascuna contrazione essa " può concentrare un numero di molecole attive su ciascuna unità " della superficie attiva più grande di quello che potesse fare precedentemente. La condizione fisiologica, ossia ciò che siamo usi " a chiamare *il tono* del cuore, resta per tal guisa migliorata e il " cuore ritorna gradualmente al volume normale benchè faccia un " maggior lavoro. Solo se il cuore è stanco o ammalato un tale " miglioramento secondario non apparisce. Allora noi troviamo " che il cuore resta dilatato per tutto il periodo del lavoro aumentato, e se tale lavoro si prolunga la dilatazione può diventare " permanente „. Ma che n'è della funzione cardiaca in quest'organo, nel quale la dilatazione è diventata permanente? Pur troppo lo sperimentatore non ce ne dice una parola. Così la legge del cuore resta monca. La malattia o la stanchezza abolisce la regola del



cuore normale: quale regola vi sostituisce? Noi medici pratici sappiamo benissimo che le leggi della condizione morbosa sono più complicate che quelle dello stato fisiologico. Ma non si può pensare, che in un complesso chimico-fisico, com'è l'organismo, i fenomeni non avvengano secondo le condizioni materiali, il che vuol dire secondo qualche legge più o meno nota, più o meno complicata. Per grande che sia l'ammirazione mia per lo Starling, devo dire che il merito che egli si attribuisce non gli è dovuto che in parte. Egli dice: "La connessione che io ho dimostrato tra l'energia delle contrazioni cardiache e la lunghezza delle sue fibre muscolari ci consente di comprendere non solo il meraviglioso potere d'adattamento del cuore agli svariati sforzi della vita quotidiana, ma altresì la condizione di quest'organo nella malattia „.

Veramente tutto ciò che il lavoro dello Starling rivela circa la funzione d'un cuore malato non è se non questo, che la *legge del cuore* da lui illustrata non vige più. Mi sarà permesso di dire che questo si sapeva da un pezzo! Una malattia non è che una condizione materiale nuova dell'organismo, per la quale le sue leggi consuete sono sostituite da una modificazione di esse, ch'è come dire da leggi insolite. L'aver stabilito qual'è la condizione, per cui un miocardio sano adatta la sua contrazione ai bisogni diversi dell'organismo sano, l'aver riconosciuto che tale condizione sta sempre in un aumento della lunghezza delle fibre muscolari o prodotta dall'impedito svuotamento del ventricolo per resistenze incontrate durante la sistole o per aumentato afflusso di sangue durante la diastole, è senza dubbio un gran merito dell'illustre Fisiologo. Ma non si può dire che questo abbia illuminato la malattia, perchè noi non sappiamo ancora ciò che segue nel cuore dopo che la nuova condizione materiale ha abolito la precedente *legge del cuore*.

Io sostenni e sostengo perciò che un cuore troppo disteso non risponde più alla distensione coll'aumento dell'energia sistolica, la quale è diventata insufficiente a liberare la cavità del suo eccessivo contenuto, ma risponde invece (il più delle volte) coll'aumentare il numero delle contrazioni insufficienti. Gli argomenti, che mi parvero valevoli a stabilire tale concetto, sono tratti da considerazioni cliniche. I sintomi delle malattie non sono che *fatti*, ma son fatti che di solito abbisognano d'analisi per essere elevati a prove d'un qualche concetto. Io mi guarderò bene dal ripetere quali sono i fatti clinici e quali furono le considerazioni che indussero anche me a dar valore molto grande alla distensione diastolica del miocardio. Ma io, che ho fede nell'osservazione clinica e nella interpretazione semiogenica, propongo d'ampliare la legge del cuore di Starling nella formula seguente: *La distensione delle fibre del miocardio sano accresce il vigore delle loro retrazioni, e la disten-*



*sione delle fibre del miocardio malato accresce invece il numero delle loro retrazioni insufficienti.*

Meglio che coniare una legge servirebbe per i medici pratici accentuare le differenze dei fenomeni. Appena essi credono d'essere in possesso di una legge non han più lo spirito abbastanza desto per avvertire i fatti che alla supposta legge non si adattano. Nel formulare una regola è inevitabile il pericolo di usar parole che non hanno un significato ben limitato e le parole possono ingenerare equivoci: dove finisce il cuore sano? dove comincia il cuore malato? il cuore malato è sempre la cosa stessa? Citerò un esempio osservato da me: Un giovane sui 20 anni abitava in un appartamento al 4° piano e per anni, più volte al giorno, saliva a due a due i 120 gradini della scala con una tal foga da dargli una tachicardia ed una dispnea, che le maggiori non saprebbero immaginarsi: il suo cuore non patì mai il minimo danno da questi sforzi continuamente ripetuti e violenti. Il padre di questo giovane era pure uomo sano, ma intorno alla sessantina, quando un giorno, dovendo partire, stava presso alla stazione mentre il treno era per muoversi; egli prese a correre per un tratto non lungo di strada e giunse affannato: il suo affanno però si rese permanente, soffrì cardiopalmo e aritmia di cuore: nei giorni successivi le gambe si resero edematose e sopravvenne l'oliguria: non fu che con un riposo assoluto, durato dei mesi, che quell'uomo riconquistò la propria salute: egli non aveva sofferto prima di disordini cardiaci e visse, dopo quell'accesso d'asistolia in perfetta salute fino a 86 anni, quando una pneumonite acuta l'uccise. Si dovrebbe dire che a 60 anni il suo cuore era malato? Si potrebbe, ma perchè invece non si dovrebbe dire che nei 27 anni posteriori di vita normale il cuore di quell'uomo era sano?

L'idea che io espressi, vale a dire che nei cuori malati la distensione delle cavità cardiache durante la diastole affretti il sopravvenire della sistole, è recisamente contraddetta da un illustre cardiologo, Thomas Lewis: egli dice: "Una dilatazione del cuore, sia ben inteso, non accelera il polso „ (1). Per un cuore normale l'asserzione è provata oggi anche dagli esperimenti di Starling: però io scrivevo di cuori malati, non di cuori sani. Lewis non distingue abbastanza le due condizioni. "Se il cuore è dilatato e pulsa rapidamente, questi due fenomeni (così afferma il Lewis) o son dovuti " a una medesima causa o, più spesso, la dilatazione è la risposta " di un muscolo leso al lavoro d'una eccessiva frequenza „. La dilatazione dunque sembrerebbe effetto anzi che causa della frequenza eccessiva, e ciò si potrà anche ammettere per il cuore del gozzo

---

(1) *Clinical Disorders of the heart beat*, pag. 67. London, Shaw and Sons, 1918.



esoftalmico e della tachicardia parossistica: per le dilatazioni, che s'associano a insufficienza di valvole, ammettere non si può. Il Thomas scrive: " Un cuore normale risponde all'aumento della frequenza colla diminuzione di volume: un cuore abnorme risponde " o con un aumento immediato ovvero, com'è più spesso, con una " temporanea diminuzione e con un susseguente aumento di volume „. Tralasciando di chiedere quali sono i cuori malati, che mediante l'aumento della frequenza diminuiscono di volume, asserzione della quale il Lewis non adduce prove, io non posso accettare nemmeno l'altra asserzione di lui, essere la dilatazione permanente dei cuori malati l'effetto dell'aumento della frequenza. Anche qui bisogna distinguere molti casi di cuore malato. Prendendo il caso più comune d'una endocardite acuta delle valvole, per cui queste diventano troppo brevi per chiudere gli orifizi, posso dire che i medici pratici fanno tutti, che il caso ora supposto è quello per cui nei cuori si rendono più frequenti le sistoli. Che poi un simile affrettarsi del cuore debbasi ad altro piuttosto che alla mancante chiusura dell'orifizio non si potrebbe (almeno nel più dei casi) affermare, quantunque si possa talora dimostrare coesistente colla endocardite infettiva anche una miocardite acuta. Ma la frequenza del polso esiste del pari là dove nessun indizio clinico od anatomico induce ad ammettere la coesistenza della miocardite. Tanto meno, s'io non erro, sarebbe lecito d'ascrivere l'aumentata frequenza del polso alla lesione anatomica della valvola per se stessa e non all'effetto idraulico ch'essa adduce: e la riprova di questo si ha dal vedere che là dove l'endocardite valvolare non arreca una notevole pervietà nell'orifizio, che dovrebbe restar chiuso, il danno funzionale è poco o nullo. Anche nelle insufficienze delle valvole aortiche, che son quelle più costantemente e più fortemente associate a frequenza maggiore di sistoli cardiache, occorre pure di osservare dei malati che non soffrono d'alcun disturbo di cuore e che non presentano una grande frequenza, nè una grande dilatazione di esso. Che dunque tali due sintomi sieno collegati non mi sembra impugnabile e che sia la frequenza che induca la dilatazione, e non la dilatazione che induca la frequenza, a me non par vero.

Invano io, almeno, ho cercato nel Lewis l'argomento, che giustifichi la sua asserzione, che il cuore abnorme risponda all'aumento della frequenza colla dilatazione. Capovolgendo la mia idea, che fa la dilatazione l'origine dell'aumentata frequenza per stabilire, invece, che è l'aumentata frequenza l'origine della dilatazione, due domande restano senza risposta: perchè il cuore abnorme pulsa più frequentemente? perchè l'aumento delle sistoli determina la dilatazione del cuore?



La preziosa facoltà del viscere sano di poter liberare tanto delle proprie energie quanto è richiesto dalle più svariate esigenze dell'organismo nei diversi momenti della vita, risiede in ultima analisi, giusta la legge di Starling, nella proprietà delle fibre muscolari di contrarsi tanto più validamente quanto più erano state in precedenza distese. Ma il cuore malato è ribelle a questa legge essenziale: perchè? Il problema patologico verte sul modo di dar ragione di questa ribellione. Come contestare che la distensione nelle condizioni patologiche sia maggiore durante la diastole, che nei casi normali? Certamente il sangue reduce nel ventricolo non è più sotto la debole spinta delle vene, ma sotto quella o dell'aorta o dell'atrio precedentemente sottomesso alla pressione ventricolare, causa la comunicazione anormale delle cavità atriale e ventricolare nel momento della sistole. Si scorgerà presto la conseguenza che tale violenza operata sul miocardio deve produrre, cioè una compressione dei capillari sanguigni del miocardio e la loro relativa ischemia. Che se a quest'effetto della ipertensione diastolica del muscolo si aggiunge il debole riempimento delle coronarie durante la sistole, l'effetto comprimente del sangue intraventricolare deve essere anche più grande.

Come potrebbe contestarsi l'affermazione che, se un'onda di sangue arterioso ritorna dentro la cavità ventricolare o dall'aorta o dall'atrio sinistro nel momento in cui il ventricolo si rilascia, minor quantità di sangue arterioso deve restare nelle arterie e perciò nelle coronarie?

In altri termini, sia che durante la sistole una parte del contenuto ventricolare non possa pervenire nell'aorta, sia che durante la diastole una parte del sangue pervenuto nell'aorta ritorni nel ventricolo, la quantità contenuta nell'aorta deve diminuire e con essa anche quella che penetra nelle coronarie.

Di che segue che quel sangue, il quale non perviene più nell'aorta o che retrocede da essa nella fase diastolica, deve accumularsi nella cavità ventricolare e perciò deve distendere maggiormente le pareti di questa cavità. Siffatta distensione esercitata sopra un muscolo rilasciato deve distenderne anche i vasellini nutritizi, tanto più che la pressione sanguigna nell'aorta è diminuita e quindi dev'esser diminuita anche la velocità circolatoria nei capillari del miocardio, che dipendono dalla pressione della coronaria. Se così è, è anche facile il pensare che gli elementi muscolari e nervosi del miocardio non possono più trovare intorno ad essi tanto ossigeno e tanto materiale nutriente, quanto sarebbe necessario per la loro normale esistenza. Tale nutrizione insufficiente, prolungandosi, come potrebbe non indurre dei mutamenti negli elementi muscolari e nervosi del miocardio? E chi non ha fede nelle inferenze fisiologiche e cliniche chiedi all'anatomia patologica e saprà che nelle



croniche dilatazioni da insufficienze il miocardio non è integro mai. Che meraviglia dunque se la distensione, che nelle fibre muscolari sane costituisce un'eccitazione a una contrazione più valida, non abbia più tale valore in fibre non sane? E se si pensa che una modificazione analoga sia sopravvenuta negli elementi del vago sparsi nella sostanza del miocardio, non deve apparire chiaramente, che la loro azione inibitrice sia diminuita e perciò diventino più frequenti le sistoli, che in condizioni normali sono frenate dal tono del vago?

Ecco un meccanismo il quale permette di comprendere non solo com'è che il cuore malato rendasi ribelle alla legge di Starling, ma anche com'è che il cuore dilatato pulsi di solito più frequentemente del normale.

Nè si conciliano men bene con tale interpretazione i fatti che ci son noti intorno agli effetti che produce sulla funzione del miocardio la digitale. Si sa che essa è nulla o quasi nulla sui cuori sani, ed è naturale poichè essa agisce mediante il vago, che in quelli funziona normalmente: nei cuori malati la sua azione è variabile, secondo che l'offesa delle diramazioni nervose del miocardio è più o meno intensa: là dove la condizione di esse non è troppo grave, l'effetto moderatore si avvera, il tono muscolare aumenta, la frequenza del cuore diminuisce, l'efficacia terapeutica è meravigliosa: ma se già le stesse fibre sono profondamente cambiate, esse naturalmente non possono più risentire, come le fibre sane, l'azione del rimedio, e l'effetto terapeutico allora manca del tutto. Una tale interpretazione dei fatti clinici potrebbe servire a bandire dal linguaggio medico l'accusa d'*infedeltà* sempre rivolta al grande rimedio o le insignificanti ipotesi d'intolleranza *d'emblée* o d'idiosincrasie, che non s'osserverebbero quasi mai (io non le ho osservate mai), se il rimedio fosse amministrato come si dovrebbe e se il malato fosse interpretato qual'è e non quale si presume, secondo i pregiudizi di precedenti osservazioni mal fatte, su cui si basa la dottrina clinica della terapia del cuore malato.

Nel por fine al suo mirabile lavoro Starling esprime l'opinione, che la connessione da lui dimostrata tra l'energia della contrazione del cuore ed il precedente allungamento delle sue fibre muscolari permetta di *comprendere* " la condizione della malattia, quando " il cuore o per eccesso di lavoro o per alterazioni morbose dei " suoi muscoli o delle sue valvole non riesce più a compiere con " efficacia le sue funzioni „. È permesso di dubitare, se proprio la *legge del cuore* illustrata dal celebre Fisiologo abbia tanta virtù. Che il cuore ammalato non funzioni più come quando era sano è un fatto; ma questo non aveva bisogno di nulla per esser compreso. Un congegno che non è più qual'era prima, non può più funzionare come funzionava prima d'essere alterato: ciò è vero in fisica come



in patologia. Da che il medico pratico ebbe imparato che certi cuori non han più il muscolo o le valvole che avevano quando funzionavano normalmente, egli non ha più durato fatica *a comprendere* come la funzione di questi cuori dovesse essere diversa da quella dei cuori, in cui il muscolo e le valvole restano immutate. Il merito di Starling non sta, dunque, nell'aver chiarito la condizione morbosa, nell'aver disvelato la fisiologia del cuore malato: sta solo nell'aver scoperto che la meravigliosa proprietà del cuore sano di adattare la sua azione ai più diversi bisogni dell'organismo (e questo si sapeva già) non dipende da una proprietà finora ignota e quasi misteriosa: essa, invece, è attuata mediante la già nota proprietà di tutti i muscoli, i quali tanto più si retraggono, quanto più le loro fibre furono precedentemente distese. I medici pratici, che già sapevano che ci sono cuori molto voluminosi, che non sono più capaci di proiettare nell'aorta se non una piccola quantità dei loro contenuti, ma ignoravano ancora l'intima ragione di tale fenomeno, sanno ora che esso è dovuto al fatto che le fibre muscolari di questi cuori non obediscono più alla legge, che la loro retrazione sia tanto più efficace, quanto più esse erano state antecedentemente distese.

Quando un organo ammalato è fatale, ch'esso non agisca più come prima, ma spesso noi ignoriamo il modo onde resta turbato il meccanismo della sua azione: per il cuore invece noi cominciamo ad intravederlo. Però la luce proiettata da Starling sul meccanismo alterato non ci fa comprendere che una parte del fenomeno morboso.

Il trapassare della condizione del cuore dallo stato fisiologico allo stato patologico è descritto dallo Starling stesso così: “ Quando per circostanze diverse l'organismo normale accresce il lavoro del cuore, il volume di questo aumenta in modo che, durante la diastole e nell'inizio della sistole, le sue fibre sono più distese e perciò si contraggono più fortemente „: e perciò “ il cuore è avvalorato, e così gradualmente ritorna al volume normale, quando anche vada compiendo un lavoro maggiore del solito. Solo se il cuore è stanco o malato accade che simile miglioramento secondario manchi. Allora noi osserviamo che il cuore rimane dilatato per tutto il periodo dell'accresciuto lavoro e, se tale lavoro si prolunga, la dilatazione può diventare permanente „. Non si può comprendere bene questo concetto di Starling, se non si pensa ch'egli ritiene essere la contrazione d'un muscolo e il mutamento istantaneo elettrico, che s'osservano in esso, l'effetto di un cambiamento chimico avvenuto sulla *superficie* delle fibre muscolari: perciò ogni aumento nell'estensione della *superficie attiva* deve aumentare anche l'energia del mutamento chimico. “ In un cuore insufficiente la concentrazione delle molecole attive per ogni unità di superficie



“ diventa sempre minore di guisa che tale superficie deve continuamente accrescersi per sola dilatazione del cuore „

Parrebbe imperdonabile uno, che non si dichiarasse soddisfatto dopo che un fisiologo è riuscito a tradurre in un *fenomeno molecolare* il fenomeno di un cuore insufficiente. Eppure resta per noi l'incognita del perchè le fibre distese non determinano più quella *concentrazione molecolare*, che produce il raccorciamento del muscolo. Per l'insufficienza del laboratorio non è forse possibile altra risposta che questa: siccome non c'è lavoro che non s'accompagni a un mutamento intrinseco dell'elemento vitale che lo compie, deve avvenire che, sommandosi troppi di questi mutamenti, l'elemento vitale resti alla fine tanto trasformato, che non possa più dare il lavoro che dava quando non era stato ancora trasformato. Una cellula che abbia compiuto un lungo lavoro, non è più la cellula ch'essa era prima di lavorare, per cui, in un certo senso, potrebbe dirsi che la stanchezza non è che una malattia transitoria.

Ma per i casi clinici io ho già messo in rilievo una condizione morbosa, che renderebbe ragione (anche senza l'ipotesi della stanchezza) del cangiamento di proprietà biologiche delle fibre muscolari e nervose intracardiache - la condizione circolatoria del muscolo cardiaco lesa in modo da non più bastare agli scambi necessari per l'integrità delle fibre. Così le fibre muscolari, retraendosi troppo poco, non possono più elevare la pressione intraventricolare fino al grado indispensabile per lo svuotamento fisiologico del ventricolo: onde la dilatazione permanente. D'altra parte le fibre frenatrici del vago, alterate anch'esse dal deficiente processo nutritizio e rese perciò meno eccitabili, esplicano una minore azione inibitrice e permettono così un maggior numero di sistoli.

Se l'ipotesi di Starling della minore concentrazione delle molecole offre un'idea del come accade che un muscolo si contragga, ma non si raccorci abbastanza, l'ipotesi, che io ho sostenuto, spiega invece com'è che nei vizi più comuni del cuore s'avverino questi due sintomi gravissimi - la dilatazione del miocardio e la frequenza delle sistoli insufficienti.

Anche questa è una legge del cuore, ma una legge che vale solo per cuori, nei quali non ha valore la legge di Starling.

Un cuore sano e un cuore malato non sono la cosa stessa! L'affermazione ha l'aria d'essere ridicola. Eppure proprio per questo l'eccellente studio di Starling non poteva servire molto, com'egli credeva, a comprendere le condizioni morbose. Queste non si possono inferire da quelle normali; ma conviene stabilirle direttamente nell'uomo o nell'animale ammalato, se non si vuole scambiare, senza accorgersene, l'immaginazione coll'osservazione.

La legge del cuore è valida per i miocardi normali: le considerazioni semiogeniche, che ho esposto, non possono infirmarla min



mamente, poichè esse non concernono se non cuori anormali. Ma nemmeno tutt' i cuori ammalati presentano le modificazioni, che io ho esaminato. La legge di Starling pare infatti valevole anche in alcune condizioni morbose, quali, ad esempio, la stenosi aortica e la nefrite. In simili casi le sistoli cardiache non sono nè più deboli, nè più frequenti della norma: spesso anzi sono più rare e più energiche. Fra cuore e cuore in condizione di malattia non esiste, dunque, identità, e perciò, mentre la legge di Starling vale per tutti i cuori sani, il meccanismo da me indicato non vale per tutti i cuori malati. In una stenosi congenita o acquisita dell'orifizio aortico, nella sclerosi delle pareti arteriose o dei reni, mancano spesso tanto le grandi dilatazioni delle cavità cardiache, quanto la frequenza del polso. In tali circostanze non esistono ragioni di re-flusso sanguigno nelle cavità durante il periodo diastolico, onde il ventricolo, contraendosi, può spingere dentro l'aorta quasi tutto il sangue in esso contenuto, come in condizioni fisiologiche. Certo non è lecito considerare del tutto identico il meccanismo sperimentale e il meccanismo patologico, ma una grande analogia sembra innegabile. Nello sperimento il subito accrescersi delle resistenze arteriose determina un aumento del volume del cuore a causa del residuo sanguigno, che la sistole non valse a spingere, ma bastano otto o dieci pulsazioni per ristabilire l'equilibrio, perchè l'aumentato volume del cuore suscita, come ho detto, un aumento delle sue energie: per tal guisa la sistole ridiventa capace di svuotare, come prima, la cavità. È lecito assimilare questo fatto che si compie in meno d'un minuto al fatto che noi osserviamo nei malati compiersi in molti anni? Veramente nessuna ragionevole obiezione a me sembra che possa impedirlo: l'ipertrofia del miocardio, che noi osserviamo, ci rappresenta, in certo modo, una incalcolabile moltiplicazione di quelle sistoli più energiche, che lo sperimentatore vede compiersi appena dopo poche pulsazioni avvenute sotto la resistenza arteriosa da lui artificialmente aumentata. L'elevarsi della pressione sanguigna nell'aorta porta di necessità una più abbondante irrigazione nel dominio dell'arteria coronaria e così resta assicurata al miocardio una nutrizione migliore che favorisce la genesi dell'ipertrofia, che sempre segue ad un lavoro muscolare accresciuto.

Un tale meccanismo fisiologico superstite in cuori malati, quali ho contemplati finora, permette a questi di compiere bene l'ufficio, che a loro spetta, cioè di riversare nelle arterie tutto il sangue che apportano ad essi le vene. Ma non più così là dove il vizio cardiaco rende di per sè impossibile che tutto il sangue giunto nel ventricolo sinistro passi o resti nell'aorta, cioè nei vizi che sottraggono dall'aorta, o durante la sistole o durante la diastole ventricolare, UNA PARTE DEL SANGUE. Ben è vero, che negli sperimenti si



puo vedere, come anche dopo resa insufficiente una valvola aortica le condizioni generali della circolazione sanguigna non mutino: vero è del pari che anche, in alcuni malati d'insufficienza delle semilunari non si osserva abbassamento di pressione arteriosa. Ma non c'è dubbio che, se l'insufficienza è alquanto considerevole, la pressione arteriosa durante la fase diastolica s'abbassa nel dominio della coronaria e s'eleva invece nella cavità ventricolare sinistra, che allora non è più protetta contro l'altissima pressione esistente nell'aorta iniziale. È dunque evidente che qui le condizioni del miocardio durante la diastole sono sfavorevoli, perchè i suoi vasellini son meno pieni e la distensione della parete cardiaca è più intensa. Vigge oggi fra i clinici una certa tendenza a svalutare l'importanza dei vizi delle valvole e degli orifizi e di assegnarla quasi interamente alle condizioni del miocardio: e questa è una giusta correzione dell'errore commesso prima dai clinici di assegnare quasi interamente la importanza clinica alla qualità del vizio. Però, chi tenga conto della differenza di effetti fisici e fisiologici, che dipendono dalle qualità del vizio, quali or ora ho rilevato, non può prescindere da un'esatta considerazione di essi. Certe affermazioni, che non tengono conto della differenza accennata potrebbero trovarsi in contrasto coi fatti clinici. Tale, ad esempio sarebbe l'asserzione di Starling: "Un cuore con tono deficiente, com'è il caso quando esso è stanco, può mantenere la stessa circolazione, ma soltanto se le sue fibre nel principio della contrazione sono molto più lunghe, vale a dire se il cuore è dilatato „. Questo non è che un corollario della legge del cuore; ma se il medico pratico l'accettasse, come una verità clinica, commetterebbe un peccato gravissimo, perchè l'osservazione dei malati ci ha al contrario insegnato che *quanto più il cuore è dilatato, tanto meno esso è efficace*. L'equivoco può capitare a chi non contempla che il caso di fibre muscolari sane, le quali, in conseguenza, tanto più energicamente si contraggono quanto più erano state allungate prima di contrarsi: non può capitare ad un medico ragionevole, il quale deve sapere che ci son vizi valvolari, pei quali il processo nutrizio del miocardio è così alterato, che le fibre muscolari non possono obbedir più alla legge, che l'energia della loro contrazione è in relazione colla loro preventiva distensione, ma sa che invece la loro distensione è tanto maggiore e l'effetto di essa sulla contrazione è tanto minore, quanto più la nutrizione di esse fu lesa dalle conseguenze fisiche e fisiologiche del vizio valvolare. È appena necessario, ch'io avverta qui, che la mia riserva all'asserzione troppo generica dello Starling diventerebbe anche più ragionevole se invocassi il caso molto comune nei vizi di cuore, cioè quello di una miocardite coincidente coll'endocardite e colla pericardite. È chiaro anche che il concetto un po' vago della stanchezza non



basta per spiegare chiaramente i fenomeni clinici. Quantunque Starling affermi che la sua scoperta “ non abbia soltanto reso comprensibile il meraviglioso potere del cuore d'adattarsi ai vari sforzi della vita quotidiana, ma anche la condizione di quest'organo nella malattia „ a me pare che il contributo del suo lavoro non sia grande per la patologia. L'illustre uomo, infatti, non contempla nemmeno il problema della grande frequenza del polso o dell'assenza di questo sintoma nei cuori malati. La legge da lui fondata non renderebbe conto nè di questa frequenza, nè delle grandi dilatazioni cardiache nei malati, in cui manca il coefficiente di una accresciuta resistenza nelle arterie. Ma tali fenomeni sono interpretati anche meno da coloro che nel problema intricatissimo della funzione cardiaca concentrano tutta la loro attenzione nella pressione arteriosa e nella sistole del ventricolo. Starling ha il gran merito d'aver dimostrato che nelle condizioni normali il valore della sistole tien ragione della diastole precedente, il che non è utile a sapersi soltanto perchè aiuta il clinico a comprendere, ma anche perchè soddisfa al postulato universale, che vuol collegato ogni fenomeno attuale con un fenomeno antecedente. Volgendo anche pei cuori malati lo sguardo alla diastole, subito scorgesi il danno gravissimo del processo nutritizio del miocardio, per il quale le fibre muscolari mal nutrite rendono conto della loro diminuita *energia di contrazione* e le fibre nervose mal nutrite del pari dispiegano minore *azione frenatrice* e quindi generano la grande frequenza del polso.

Queste considerazioni potrebbero servire d'avvertimento tanto a coloro che sostengono (o, almeno, han sostenuto) che la Patologia possa fabbricarsi sulla base della Fisiologia, quanto a coloro che credono che la tendenza a far penetrare le nozioni fisiologiche nella Clinica sia da biasimare, siccome inutile. La scienza dei fatti normali e anormali dell'organismo non è un tutto continuo. Ci sono delle grandi interruzioni: ci sono molti tratti intermedi ancora ignoti. Solo un'investigazione razionale può servire a gittare un ponte che congiunga le parti note. Anche tra la Terapia clinica e la Farmacologia sperimentale esiste un'interruzione, di cui pare che alcuni non s'accorgano, perchè confondono l'azione di un agente sull'organismo sano coll'effetto curativo ch'esso esercita nell'organismo malato. Le due serie di fatti possono riunirsi solo mediante una interpretazione razionale. La storia della digitale insegna molto. Più di 130 anni fa, un dottore di Birmingham conosceva le virtù curative di questo rimedio sui cuori malati meglio non solo di tutti i farmacologi moderni, ma anche di tutt'i clinici che vennero dopo di lui. I farmacologi studiarono, ma le nozioni da essi conquistate aiutarono poco la comprensione dei fenomeni clinici. Così avvenne che le osservazioni preziose del dott. Withering di Birmingham



furono quasi dimenticate anche nella stessa Inghilterra. Il dott. Pratt di Boston (1) ha potuto scrivere or ora che “ Sir James Mackenzie, “ lavorando più d'un secolo dopo (di Withering), fu il primo clinico “ che dimostrò definitivamente la correttezza delle istruzioni „ del medico di Birmingham. Un tale elogio, di cui il nome di Mackenzie non ha bisogno, costituisce un'asserzione eccessiva: a smentirla basterebbero Trousseau e Baccelli, i quali usarono con gran fiducia il rimedio.

Potrei recitare qui anche la memoria, che io pubblicai nel 1887, tutta rivolta non solo a chiarire l'azione della digitale ma ad esaltarne l'efficacia. La pubblicazione di Mackenzie avvenne nel 1911, cioè 21 anno dopo. Nel mio lavoro io parlavo dei VERI PRODIGHI della digitale e cercavo d'illuminarne il meccanismo partendo appunto dal concetto dell'eccessiva diastole provocata dai vizi valvolari. *Questi prodigi* non potevano, pur troppo, avverarsi pel bene di quegli infelici infermi, i cui medici, per mancanza di critica, gabbellata spesso insensatamente per scienza esatta, non usarono o usarono male il rimedio. Io avevo allora scritto essere falso “ il “ precetto, che là dove l'uso della digitale non è riuscito utile dopo “ alcuni giorni, se ne debba abbandonare l'uso; proseguendolo e “ innalzandone la dose s'ottengono talora i vantaggi desiderati e certo “ sono esagerati i timori... delle dosi alte e prolungate „. Pur troppo le mie parole rimasero sconosciute ai più. Mi è grato di ritrovare il mio stesso giudizio, espresso appena con parole diverse, nel lavoro del dott. Pratt, che certo quel mio giudizio ignorava: “ Il timore del rimedio rende conto dell'incapacità del più gran numero dei medici di ottenere dalla digitale il minimo beneficio anche in quelle circostanze nelle quali esso rende i più brillanti effetti, se convenientemente amministrato. L'incapacità di ottenere tali effetti nei casi opportuni è dovuta: 1° all'impiego di dosi troppo piccole e alla quantità insufficiente della droga attiva; 2° all'uso di preparati deboli o inerti „. Ma oggi sappiamo anche di più, perchè mi sembra che potremmo aggiungere in che modo la digitale opera i suoi prodigi. Essa tende a ricondurre sotto la *legge* di Starling i miocardi che più la rispettano: e questa sua spinta consegue l'intento o non lo consegue, secondo che la distensione diastolica del cuore ammalato fu tale da abolire affatto le proprietà biologiche degli elementi nerveomuscolari del miocardio ovvero giunse sì ad offenderle, ma non a renderle incapaci del tutto a rispondere alle azioni eccitatrici della funzione fisiologica.

L'aspirazione più intransigente a comprendere i fenomeni di natura è sacrosanta. Ma il medico pratico, che paventa gli effetti della

---

(1) *The Journal of A. M. A.*, 24 agosto 1918, pag. 618.



digitale perchè ignora come essi riescono tanto salutarì ai poveri cardiaci, è il più irrazionale degli uomini appunto per la sua pretesa d'essere uno scienziato. Illuso dal disprezzo, con cui i suoi maestri di patologia, di farmacologia e di fisiologia parlano degli *empirici*, lo studente entra in Clinica colla mente corrotta dal più irrazionale dei pregiudizi, perchè accoglie intorno al valore dei fatti una gradazione, ch'è l'inverso del vero, pensa, cioè, che i fatti del laboratorio sieno più scientifici dei fatti clinici, mentre la più elementare regola di buon senso comanda di assegnare l'importanza maggiore nello studio dei fenomeni naturali non alle relazioni lontane di essi, ma a quelle più immediate. In una lunga catena di fenomeni il legame più sicuro è fra due anelli immediati, non fra i più lontani. La conoscenza dei legami *immediati* non può essere che empirica: diretta, non dedotta.

## II.

ISTITUTO DI PATOLOGIA E DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI SASSARI.

# Aritmia sinusale completa in un caso di febbre di Malta

Dott. G. V. FERRALIS.

Le irregolarità del cuore nella febbre di Malta non sono conosciute. Perciò siamo stati indotti, in occasione di un infermo colpito da febbre mediterranea capitato in Clinica, e che presentava polso irregolare, a studiare coll'aiuto del metodo grafico l'aritmia in esso esistente.

STORIA CLINICA. — P... D..., di anni 14, panattiere, da Cagliari. Entra in Clinica il 27 aprile 1916.

Nel gentilizio da rilevare la morte di tre fratelli in tenera età per malattie esantematiche.

L'i. non ebbe malattie di sorta sino al 1915, in cui, in conseguenza di una caduta, si fratturò la tibia destra. Di questa infermità guarì completamente dopo una lunga degenza a letto.

Circa due mesi fa, mentre attendeva al suo mestiere di consegna del pane a domicilio, fu colto da un temporale che gli bagnò gli abiti. In seguito a ciò nella notte notò malessere generale, cefalea, febbre, insonnia, senso d'abbattimento alle membra. Nei giorni seguenti i disturbi s'attenuarono un po', ma persistette sempre la febbre e la cefalea; inoltre comparve l'anoressia. L'ammalato dopo due mesi di malattia entra in Clinica ancora febbricitante.

Nelle abitudini dell'infermo da rimarcare che da due anni soleva far colazione con latte crudo.



*Stato presente* (27 aprile 1916). — Ragazzo di costituzione gracile. Cute arida, secca, molto pallida; presenta numerose macchie di color vinoso, lenticolari, grandi quanto una capocchia di spillo. Esse si trovano disseminate sul viso, sul collo, sul petto, sui fianchi, sulle cosce; non scompaiono colla pressione. Temperatura  $38^{\circ}.6$  C.; polso 72; respiro 20.

*Apparecchio cardio-vascolare.* — Leggera sporgenza della regione precordiale. L'itto batte dietro la 5<sup>a</sup> costa all'indietro della linea emiclavare sinistra; è un itto debole, aritmico. Non si palpano fremiti, nè sfregamenti sulla regione precordiale. Cuore: leggermente dilatato; il margine destro dell'ottusità relativa sporge di 2 cm. e mezzo dal margine sternale destro nel 4° spazio intercostale destro. Sulla punta si ode il I tono impuro e seguito da un leggero rumore di soffio dolce, non costante, che occupa tutto il piccolo silenzio, il II tono è puro. Sulla polmonare i toni sono netti; il II tono appare accen-

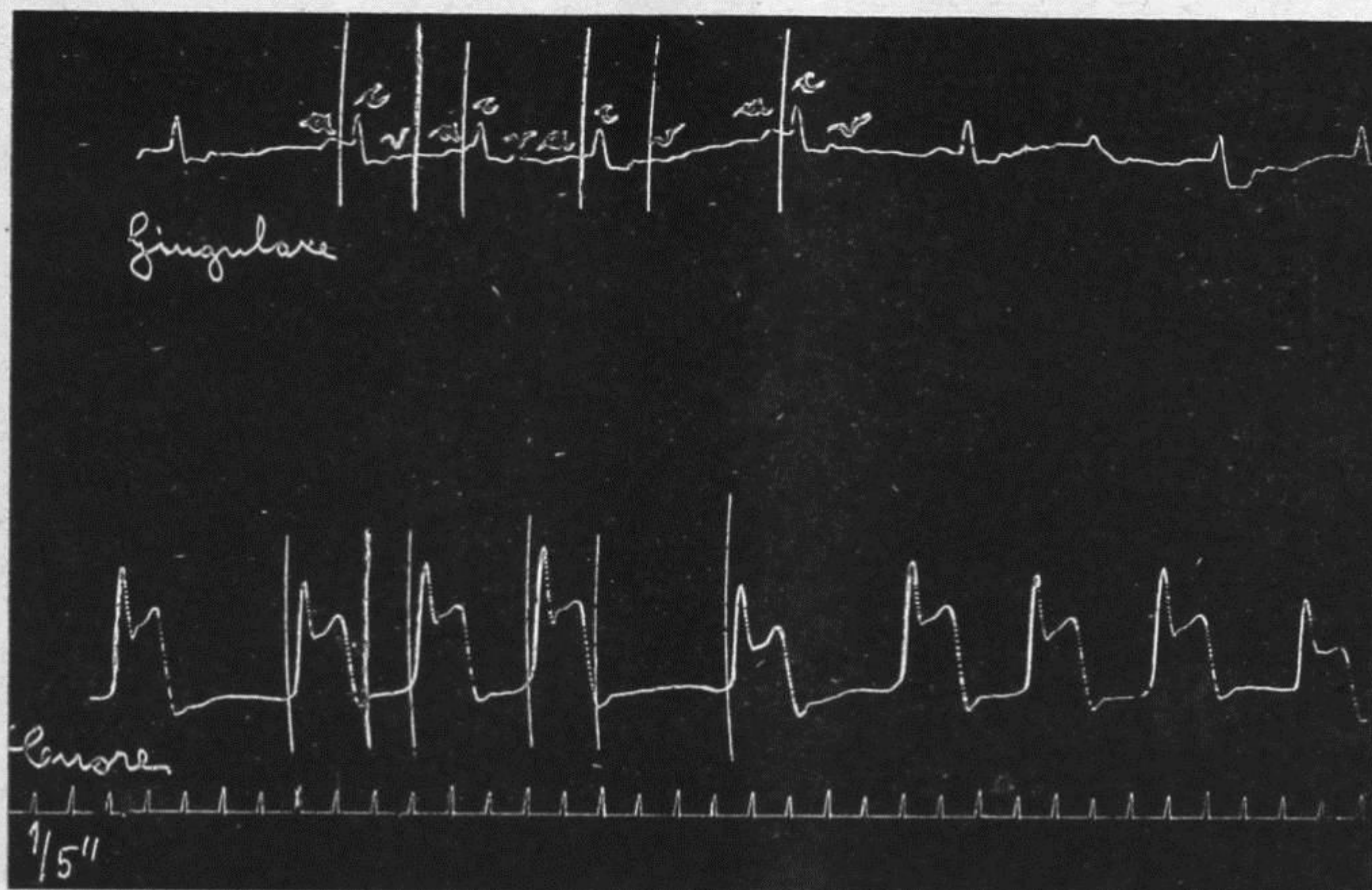


Fig. 1.

tuato. Sull'aorta e sulla tricuspide toni puri. Niente di notevole sui vasi del collo. Polso 72 al minuto; debole, aritmico, irregolare. Pressione massima 9; minima 5.5 all'oscillometro di Pachon.

*Milza.* — Grossa, palpabile sotto l'arco costale sinistro.

*Sangue.* — Globuli rossi 2.000.000; globuli bianchi 12.000; emoglobina 40 %.

*Orine.* — Quantità cmc. 700, densità 1023 a  $15^{\circ}$  C., tracce d'albumina.

*Osservazioni e ricerche eseguite durante il periodo di degenza.* — L'infermo rimase degente in Clinica sino al 25 maggio 1916. La febbre ebbe il tipo di continua con lievissime intermissioni che duravano poche ore. Il polso si mantenne sempre aritmico, un po' frequente, non ostante la somministrazione di cardiocinetici. La frequenza non mostrò mai alcun rapporto coll'altezza della febbre. Si verificò spesso il caso che ad una frequenza di 120 pulsazioni al minuto corrispondeva una temperatura di  $37^{\circ}.1$  C.; e che ad una temperatura di  $38^{\circ}.6$  C. si avevano tutt'al più 80 pulsazioni. Si notarono due volte emorragie gengivali, e spesso l'infermo accusò dolenzie muscolari ed articolari. Le macchie vinose scomparvero dopo due giorni di degenza. Il cuore pian piano si ridusse di volume; il polso talora riprese il suo ritmo normale per breve tempo.

Cutirazione colla tubercolina Pasteur, negativa. Emocultura e Widal pel bacillo del tifo, negative.

Emocultura per il *micrococcus melitensis*, positiva. Siero-agglutinazione per lo stesso micrococco, positiva 1:480.

*Diagnosi.* — Febbre di Malta con endocardite.



*Nota.* — L'infermo dalla Clinica passò nella sala ospedaliera. Da questa fu dimesso dopo dodici giorni ancora febbricitante. Egli fu da noi rivisto verso la metà di luglio: la febbre era cessata, le condizioni generali erano migliorate, il ritmo cardiaco s'era fatto normale.

**ESAME GRAFICO.** — *Flebogramma e cardiogramma simultanei* (fig. 1<sup>a</sup>). — Questo tracciato fu raccolto il 28 aprile, l'indomani dell'entrata dell'infermo in Clinica e prima che fosse sottoposto ad alcun trattamento; ponendo l'ammalato in decubito laterale sinistro (posizione di Pachon).

Il tracciato giugulare mostra le caratteristiche ondulazioni. Ad ogni rivoluzione cardiaca si ha un sollevamento *a*, dovuto alla sistole auricolare, seguito ad un quinto di secondo d'intervallo dal sollevamento *c*, inizio della sistole ventricolare. Poi viene il sollevamento *v* prodotto dalla remora del sangue che, continuando a versarsi nell'orecchietta destra attraverso le vene cave, è arrestato dalla valvola tricuspide, chiusa durante la contrazione del ventricolo. Il flebogramma è di forma auricolare. Ma mentre gl'intervalli *c-v* (sistolici)

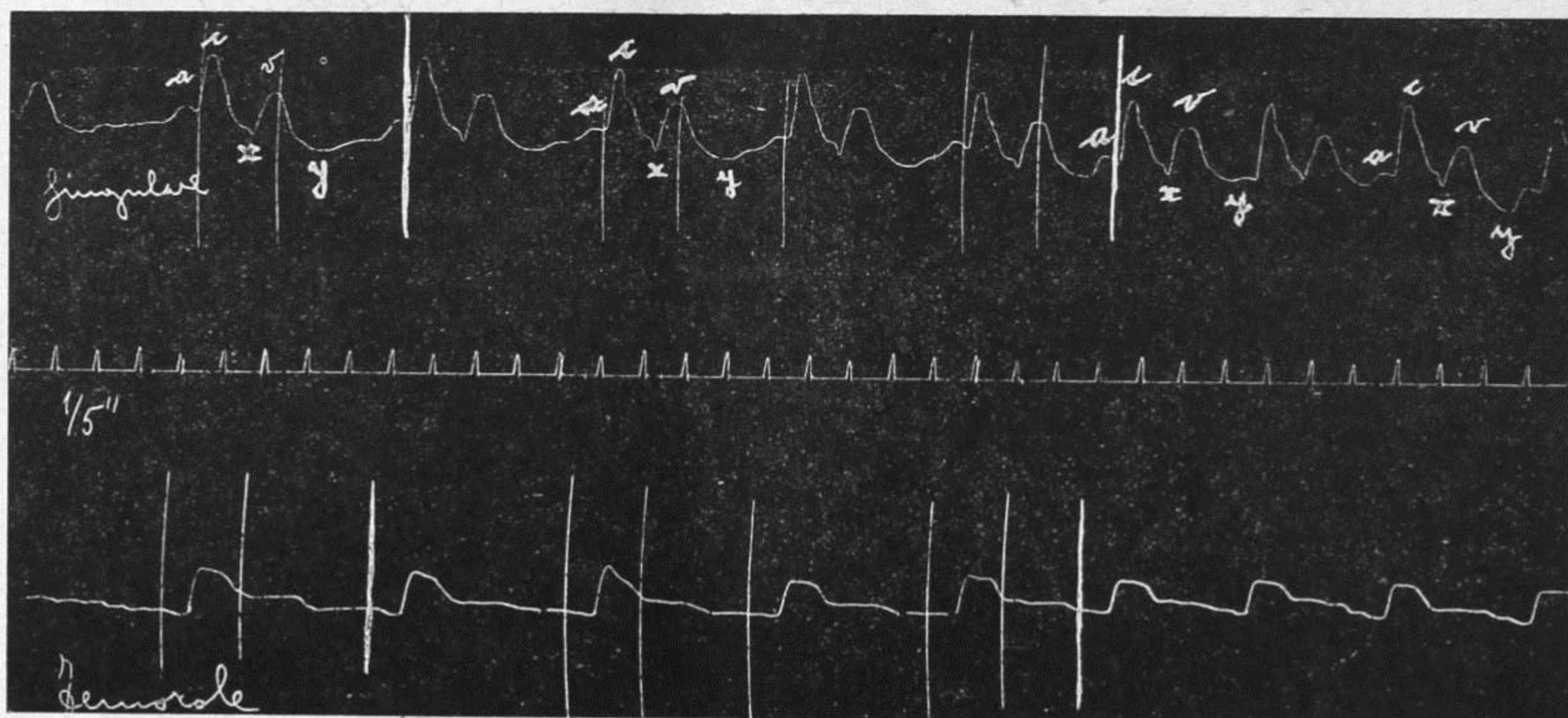


Fig. 2.

hanno eguale lunghezza, misurando costantemente 0.35 di secondo, quelli *v-c* (diastolici) hanno continuamente lunghezza variabile. Alcuni sono lunghi 0.60-0.80 di secondo, altri un secondo ed anche 1".10, cioè circa il doppio delle pause diastoliche più brevi. Gli stessi fatti si constatacono sul tracciato della punta. Nelle due curve troviamo lo stesso numero di contrazioni auricolari e ventricolari. Nelle pause lunghe non si ha alcuna ondulazione che corrisponda ad una contrazione auricolare.

*Flebogramma e polso femorale simultanei* (1° maggio 1916). — In questi tracciati (fig. 2<sup>a</sup>) dobbiamo fare le medesime constatazioni già fatte a proposito del confronto tra polso giugulare e itto della punta. I tracciati mostrano la concordanza di ritmo tra orecchietta destra e ventricolo destro (ondulazioni *a* e *v*) e polso femorale. Anche qua si vede che l'irregolarità è dovuta a variazioni di lunghezza del periodo diastolico; variazioni che non mostrano alcuna regolarità.

Le irregolarità cardiache che più mostrano una certa rassomiglianza con quella da noi riscontrata; nelle quali, cioè, si verifica una lunghezza variabile del periodo diastolico del cuore, sono: l'aritmia totale; la dissociazione auricolo-ventricolare; l'aritmia da extrasistoli; la dissociazione seno-auricolare; l'aritmia sinusale respiratoria o non respiratoria. Nell'aritmia totale il polso giugulare è di forma ventricolare; l'onda *a* manca, perchè l'orecchietta destra, essendo in istato di fibrillazione, è incapace di determinare un sollevamento nel polso giugulare. Le sistoli ventricolari, succedendosi senza nessun ordine,



non hanno mai nè la stessa durata nè la medesima altezza. Nella dissociazione auriculo-ventricolare una contrazione ventricolare *c* è preceduta da due o

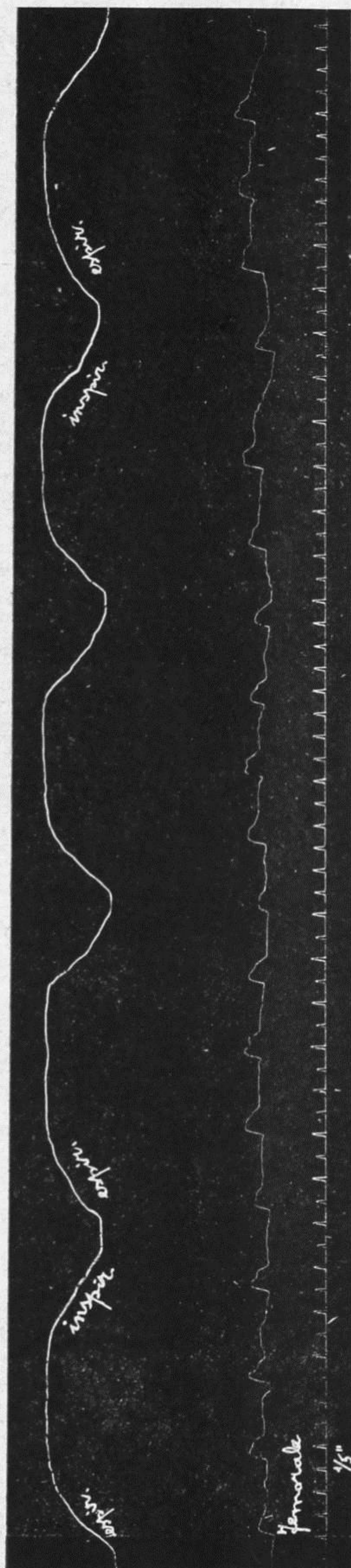


Fig. 3.

tre sistoli auricolari, *a*. Nell'aritmia da extrasistoli le lunghe pause diastoliche sono sempre precedute da una contrazione prematura. La dissociazione



seno-auricolare, nelle varietà in cui è stata descritta clinicamente, o presenta il carattere di un semplice ritardo di conduzione (intervalli *a c* ineguali irregolarmente o no); od assume la forma di un leggero *block* parziale, nel quale, di tanto in tanto, regolarmente o no, una contrazione auricolare manca, e così pure la contrazione ventricolare corrispondente (« dropped beat » degli inglesi); o presenta il grado di un vero *block* parziale con ritmo lento (da 30 a 17 pulsazioni al minuto), ma regolare.

Resta pertanto in questione l'aritmia sinusale. Come si sa, questa irregolarità cardiaca può avere o no relazione coi movimenti respiratorii; donde la divisione in: *aritmia sinusale respiratoria* (« aritmia giovanile » di Mackenzie) e *aritmie sinusali non respiratorie*.

La prima consiste in un allungamento ed un accorciamento dei cicli cardiaci coincidenti coi movimenti respiratorii del torace; i cicli più lunghi ordinariamente compaiono in espirazione; i più corti si osservano durante l'inspirazione. Questa specie di aritmia è dovuta a variazioni, prodotte da vari gradi di pressione intratoracica, nelle influenze del vago, trasportate al nodo sinusale, modificanti così l'attività formativa dello stimolo. Le aritmie sinusali non respiratorie furono divise da Lewis in tre sottogruppi: 1° cessazione improvvisa e prolungata del battito cardiaco; 2° variazioni fasiche del ritmo del polso in cui compare un rallentamento e consecutivamente un'accelerazione graduale di tutto il cuore; 3° una irregolarità dell'intero cuore di debole grado, in cui pause più corte e più lunghe sono mescolate senza distinzione.

Che nel nostro infermo non si trattasse di un'aritmia sinusale di tipo respiratorio è dimostrato dal tracciato della fig. 3<sup>a</sup>, in cui abbiamo riportato la curva della pulsazione dell'arteria femorale simultaneamente a quella della respirazione. In questo poligramma si vede che i periodi diastolici lunghi e corti sono inframezzati senza nessun ordine, e non hanno alcun rapporto colle fasi della respirazione.

Dobbiamo perciò concludere che l'irregolarità presente nel nostro caso appartiene al 3° sottogruppo delle aritmie sinusali non respiratorie di Lewis, e chiamata *aritmia sinusale completa* da Pezzi e Gasperini.

Sassari, ottobre 1918.

#### BIBLIOGRAFIA.

- LEWIS. *The mechanism of the heart-beat*. — London, 1911.  
 ID. *Clinical disorders of the heart-beat*. — London, 1912.  
 MACKENZIE. *Diseases of the heart*. Third edition. — London, 1913.  
 VAQUEZ ed ESMEIN. Congresso francese di medicina interna, 1910.  
 WENCKEBACH. *Die unregelmässige herztätigkeit und ihre Klinische bedeutung*. — W. Engelmann, Leipzig u. Berlin, 1914.  
 PONGS. *L'aritmia respiratoria*. XXXI Congresso tedesco di medicina interna, apr. 1914.  
 PEZZI e GASPERINI. *Sopra alcuni casi di aritmia sinusale di origine pneumogastrica*. (Morgagni, 1914).  
 DANIELOPOLU e HEITZ. *Sulla presenza d'un'aritmia sinusale in alcuni ipertesi*. (Arch. d. mal. du cœur, 1914).  
 KENNETH STOKES. *Aritmia sinusale con attacchi anginosi di tipo vasomotore*. (Heart, 1909-1910).



## III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA DIMOSTRATIVA  
E DI CLINICA MEDICO-PROPEDEUTICA DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO.

Direttore prof. A. CECONI.

## La reazione di Wassermann con la titolazione del complemento

della Dott.<sup>ssa</sup> BIANCA FRATTINI.

I. — La reazione di Wassermann consiste nella fissazione del complemento da parte di un antigene luetico o di un suo surrogato e di siero sifilitico inattivato, in guisa che quando essa risulta positiva manca al sistema emolitico aggiunto successivamente come rivelatore un elemento indispensabile per la lisi, manca il complemento.

La tecnica della reazione, senza essere semplice, è tuttavia ben netta e precisa; nella pratica tuttavia essa va incontro a vari elementi disturbatori che possono compromettere la sicurezza dei risultati. Anzitutto si sa che il complemento contenuto nei sieri può subire variazioni non trascurabili non soltanto in causa dell'attenuazione che egli subisce col tempo, ma anche in rapporto con le condizioni di conservazione, poichè la luce e la temperatura superiore e quella della ghiacciaia bastano ad alterarlo in breve tempo, inoltre anche in rapporto col momento in cui viene prelevato il sangue, poichè in questo durante il periodo digestivo la quantità di complemento diminuisce notevolmente.

Poichè si può anche supporre varia la quantità di anticorpi contenuta nei sieri luetici, è stata fatta l'obiezione che in determinati casi possa esistere un eccesso di complemento non legato al sistema antigene-anticorpo (noi continueremo per comodità a usare di cotesta terminologia, pur sapendo che la reazione a rigore non si può considerare tra antigene e anticorpo) che resterebbe a disposizione del sistema emolitico. In questi casi la fissazione del complemento può sfuggire del tutto e la reazione esser con ciò giudicata negativa.

Queste considerazioni hanno suggerito a Kaup l'opportunità di dosare il complemento come preliminare preparatorio della reazione, e ciò movendo dal concetto che l'eccesso di complemento che si adopera con l'aggiunta di 0.50 cc. della diluizione 1 : 10 nella reazione originale, il quale rappresenta da due a cinque volte la quantità necessaria per una completa emolisi, anzichè essere utile come pensò Wassermann a moderare la sensibilità della reazione e a render meno numerose le così dette pseudoreazioni, le reazioni cioè non specifiche, poteva invece per altra via disturbare la reazione stessa così da renderla, come si è dianzi detto, negativa anche in sieri sicuramente sifilitici. In realtà il risultato della reazione di Wassermann dipende da fattori diversi i cui rapporti nella reazione stessa sono molto variabili e precisamente del



potere anticomplementare del siero in esame, cioè l'azione del medesimo inibitrice del fenomeno emolitico, dal potere anticomplementare dell'antigene, e dalla ricchezza del siero attivo in complemento.

Avviene così per esempio che forte essendo il potere anticomplementare dell'antigene e scarso il complemento si possa ottenere un risultato positivo, non specifico e in eccesso essendo il complemento nel siero attivo si possono avere risultati negativi anche in sieri sicuramente luetici. Basta in questo ultimo caso, dice Kaup, diminuire con la diluizione la quantità di complemento perchè il risultato si renda positivo.

I risultati di due serie di ricerche di Kaup meritano di essere in maniera particolare ricordati. In risposta ad un'osservazione di Wassermann circa le cause della differenza di risultati che la reazione fornisce per uno stesso siero se praticata da ricercatori diversi e in momenti diversi, con sostanze di provenienza diversa, egli riportò i risultati ottenuti su circa 1500 sieri, esaminati separatamente e contemporaneamente in due Istituti Universitari diversi, in parte (411 sieri) con sostanze di identica provenienza (antigene e siero emolitico controllato dallo Stato).

I risultati non concordano punto e le differenze rappresentano delle percentuali molto cospicue. Ricercata la causa di tali differenze nei periodi di giorni in cui esse furono massime, credette Kaup di trovarla nel titolo diverso del complemento usato nei due Istituti.

Una seconda serie di ricerche eseguite nella stessa maniera su 89 sieri, con nessuna preoccupazione della provenienza dell'antigene e del siero emolitico, ma con uno stesso siero attivo, ha fornito il 98 % di risultati concordi, una differenza, dunque, assolutamente minima e praticamente trascurabile.

Per la concordanza dei risultati il siero attivo rappresenta dunque l'importanza massima e siccome non è possibile, come per altre sostanze indispensabili alla reazione, che i ricercatori si possano valere dello stesso siero e siccome le differenze sono soltanto quantitative, ecco che la difficoltà può essere girata col dosamento preventivo del complemento.

Ricerche proprie e di altri AA. hanno sempre più convinto il Kaup dell'opportunità di una tale pratica. Possono le medesime essere riassunte nei risultati loro più importanti nelle seguenti proposizioni:

1° La quantità di globuli e di ambocettore reagiscono in modo sempre proporzionale quando vi sia il complemento sufficiente od in eccesso.

2° Variando la quantità dei globuli e in proporzione quella del siero emolitico, la quantità di complemento necessaria all'emolisi non subisce variazioni o quasi. (Una conclusione identica era già stata formulata da Scheller e una contraria da Leschly).

3° Con quantità costanti di globuli se si cresce da 4 a 6 volte la dose di ambocettore, diminuisce di molto la quantità di complemento necessaria all'emolisi, la quale avviene più rapida e pronta. Questa conclusione si accorda in parte con quanto era stato detto da Thomsen e Leschly sugli elementi che favoriscono la velocità della reazione, si oppone invece alle affermazioni di Mongenroth, Sachs, Noguchi, Scheller, secondo i quali queste variazioni non presentano regolarità.



4° Con dosi quaduple o sestuple di ambocettore la dose minima di complemento necessaria all'emolisi è costante.

5° L'azione dei vari elementi si esplica secondo la loro quantità assoluta, non secondo la loro concentrazione. In questa conclusione Kaup si accorda con Leschly, e si trova invece in opposizione con Scheller.

La tecnica seguita da Kaup è la seguente:

I vari elementi della reazione sono identici a quelli usati nel metodo originale e ottenuti con lo stesso procedimento. Soltanto in luogo dell'estratto specifico, si usa quello alcoolico di cuore di cavia preparato secondo il metodo di Landsteiner e Müller, che del resto è ormai quasi generalmente adottato anche per la reazione originale. Occorre anzitutto un dosaggio preliminare del siero emolitico, dell'antigene e del complemento, il quale ultimo nel metodo classico si usa in dosi costanti. Come si comprende data la stabilità dell'ambocettore e dell'antigene, le prime due titolazioni vanno ripetute solo a lunghi intervalli; per il complemento invece la determinazione occorre sia ripetuta di volta in volta. Non mi indugiero a descrivere la titolazione del siero emolitico, perchè la tecnica è quella stessa di Bordet e Gengou.

Per la titolazione del complemento si dispongono sette provette di cui una serve di controllo e non contiene che globuli rossi e soluzione fisiologica. Nelle altre si introducono dosi scalari di complemento, cc. 0.40—0.30—0.20—0.15—0.10—0.08 della diluizione 1:10 + dosi costanti di globuli rossi (0.50 cc. della sospensione 5 %) e di siero emolitico (5 volte la dose minima solvente): volume totale del liquido = cc. 2½. La lettura si fa dopo mezz'ora di termostato e un'ora e mezza di temperatura ambiente. Si deve notare che il sistema emolitico tanto in questo dosaggio quanto nella successiva reazione non è aggiunto immediatamente come tale, ma previa sensibilizzazione dei globuli lasciati per un certo tempo in stufa a contatto della dose di siero sopra indicata. Questa pratica permette di apprezzare i risultati con maggiore sicurezza ed anche più presto, cioè solo dopo due ore anzichè dopo 24 come nella reazione originale.

Parallelamente si eseguisce la stessa ricerca in altre cinque provette, con graduazioni più minute di complemento, tra quelle dosi nel campo delle quali si suole rinvenire la dose minima (da cc. 0.06 a cc. 0.14). Si stabilisce così il titolo del complemento, la cosiddetta unità di complemento.

Per la reazione si dispongono 11 provette per ogni siero, le prime sei con tutti gli elementi necessari (siero, antigene e complemento); le ultime cinque come controlli del siero, dell'antigene e del sistema emolitico. Nelle prime sei si pongono 0.10 cc. di siero inattivo + una dose di antigene uguale alla metà della dose preinibente, + 1, 1½, 2, 3, 5, 7 unità di complemento + soluzione fisiologica fino a portare al volume di 1.5 cc. Nel controllo dell'antigene siaggerà l'estratto sempre nella dose dianzi detta, con l'unità di complemento. Per il siero si praticano tre controlli con 1, 1½, 2 unità di complemento. L'ultima provetta serve per controllo del sistema emolitico che si pratica nella maniera nota, però con una sola unità di complemento e con una dose di siero emolitico quintupla della minima solvente.



Dopo un'ora di termostato a 37° si aggiunge in tutte le provette 1 cmc. di globuli rossi di montone sensibilizzati. Naturalmente occorre di provvedere con opportune diluizioni a che la dose di siero emolitico quintupla della minima solvente sia contenuta in 0.50 cc., così 0.50 cc. di globuli + 0.50 cc. di siero emolitico = 1 cc. + 1.5 cc. della miscela complemento, antigene e siero = 2.5 cc., volume questo indicato come *optimum* per la buona riuscita della reazione dallo stesso Wassermann.

Per maggior chiarezza espongo in una tabella i risultati del dosaggio del complemento:

Provette	1	2	3	4	5	6	7
Complemento 1 : 10 . . . . .	0.40	0.30	0.20	0.15	0.10	0.08	—
Soluzione fisiologica . . . . .	1.10	1.20	1.30	1.35	1.40	1.42	1.5
Globuli sensibilizzati . . . . .	1	1	1	1	1	1	1
Lettura dopo mezz'ora a 37° . . . . .	+++	+++	++	+	0	0	0
Lettura dopo un'ora e mezza . . . . .	+++	+++	++	+	+	0	0

Provette	Antigene	Siero in.	Compl. 1:10	Sol. fis.	Un' ora di termostato a 37 gradi	G. R. sens.	Mezz' ora	Un' ora e mezza
1	0.10	0.10	0.10	1.20		1	0	0
2	0.10	0.10	0.15	1.15		1	0	0
3	0.10	0.10	0.20	1.10		1	+	+
4	0.10	0.10	0.30	1		1	++	++
5	0.10	0.10	0.50	0.80		1	++	+++
6	0.10	0.10	0.70	0.60		1	+++	+++
7	0.10	—	0.10	1.30		1	+++	+++
8	—	0.10	0.10	1.30		1	+++	+++
9	—	0.10	0.15	1.25		1	+++	+++
10	—	0.10	0.20	1.20		1	+++	+++
11	—	—	0.10	1.40		1	+++	+++

La trascrizione dei risultati si può fare come di solito convenzionalmente. Nessuna emolisi = fissazione completa (0); Tracce di emolisi = fissazione quasi completa (+); Emolisi più pronunciata, ma ancora corpuscoli intatti nel fondo della provetta = fissazione evidente (++); Emolisi completa = nessuna fissazione (+++).

Si deve considerare come positiva anche la reazione in cui la fissazione si ha solo nella prima provetta, purchè i corrispondenti controlli siano ben emolizzati.

Secondo Kaup il metodo del dosamento dell'alessina permette non soltanto di svelare la reazione anche se debolmente positiva, riuscendo perciò a graduarne esattamente l'intensità, ma anche di valutare con precisione il potere anticomplementare del siero e dell'antigene.



\* \* \*

II. — Io ho creduto non del tutto inopportuno di controllare le ricerche dell'A. tedesco, attenendomi alle indicazioni precise da lui date e conducendo parallelamente nei singoli casi, la reazione del dosamento dell'alessina e la reazione di Wassermann originale.

Ho potuto esaminare 250 casi nei quali la sifilide era stata considerata come sospetta o sicura.

Di questi, 100 diedero risultati negativi coi due metodi, 120, con grande presunzione tutti sicuramente sifilitici, diedero risultati positivi coi due metodi, in generale essendo la reazione ugualmente intensa, tranne che in cinque casi (un'iridociclite sifilitica, quattro eredosifilidi) nei quali fu più intensa col metodo Kaup; infine i 30 rimanenti diedero risultato positivo col solo metodo Kaup. Questi ultimi casi in maggioranza anche clinicamente si presentavano come molto seriamente sospetti di sifilide; alcuni presentavano anche malattie notoriamente in rapporto con la sifilide (tabe dorsale, paralisi progressiva, aortite). Disgraziatamente nella mia statistica, come in tutte quelle fatte pubbliche allo stesso scopo, non è possibile una maggior precisione di dati dal punto di vista clinico, trattandosi in grandissima parte di sieri mandati al laboratorio per la ricerca, assai di frequente senza alcuna illustrazione clinica.

In complesso dunque si sono avuti con la R. W. originale il 48 % di risultati positivi, col metodo del dosamento dell'alessina il 60 %. Una differenza perciò non piccola in favore di quest'ultimo. Queste cifre depongono evidentemente per una maggior sensibilità del metodo, maggior sensibilità che si tradisce anche in una maggior intensità e quindi nettezza e chiarezza della reazione stessa, come ho già avvertito a proposito dei cinque casi sopra ricordati.

Naturalmente qui trova posto il dubbio più volte affacciato a proposito di ricerche wassermaniane, se la maggiore sensibilità raggiunta sia a scapito di una diminuita specificità, tutto ciò che tocca alla specificità della R. W. già tanto poco sicura come tutti sanno, essendo da evitarsi a qualsiasi costo.

Quando Wassermann afferma che ha voluto rendere a bella posta la sua reazione poco sensibile, appunto per escludere i casi dubbî, non si può non dargli ragione. Ma certo non ha torto nè manco Kaup, quando dice che la sensibilità maggiore o minore di un metodo nulla ha da vedere col fatto che il metodo stesso, anche con l'osservanza più diligente delle sue regole fondamentali possa fornire, come avviene per la R. W. ai varî ricercatori risultati diversi e contraddittorî.

Naturalmente nelle statistiche, come sono in generale allestite quelle che si riferiscono a ricerche analoghe alle mie, è difficile di trovare elementi di giudizio circa l'influenza di un dato metodo sulla specificità della reazione e quando si parla di lesa specificità, si allude, più che ai casi in cui la sifilide comunque è in giuoco e tuttavia la R. W. resta negativa, a quelli che reagiscono positivamente, pur essendo del tutto immuni dall'infezione e magari del tutto sani.



Io ho voluto tentare di procurarmi una convinzione in proposito, ricercando su casi in condizioni di salute in apparenza almeno perfette, o affetti da malattie chirurgiche od anche mediche di piccolissima importanza. Ho scelto anche il mio materiale piuttosto tra i bambini o le persone di una certa età, in quelle condizioni dunque in cui l'anamnesi e l'esame oggettivo più facilmente riescono ad escludere il sospetto della sifilide pregressa o in atto. Ho messo insieme così 100 osservazioni, in cui soltanto 4 diedero risultato positivo col metodo del dosaggio del complemento e negativo colla R. W. originale; tutti gli altri risultati negativi con ambedue i metodi.

Questi quattro casi meritano qualche commento.

Tutti e quattro anzitutto appartengono all'esigua minoranza della mia statistica rappresentata dai casi in cui una malattia di una qualche importanza era in atto. Uno accusava vaghi disturbi addominali, che solo più tardi si poterono con sicurezza attribuire ad una peritonite tubercolare; un secondo era affetto da una classica anemia perniciosa; un terzo presentava una insufficienza mitralica compensata e al momento della ricerca anche una non grave nè estesa foruncolosi; un quarto era degente in attesa di una operazione per ernia inguinale.

Ho voluto ricordare questi quattro casi anche nei particolari, per quanto essi non si prestino a considerazioni speciali se non forse a quella, non priva d'importanza del resto, che essi rappresentano, ad eccezione del peritonitico, stati morbosi che di solito non influenzano la R. W. originale.

Il numero delle affezioni all'infuori della sifilide in cui la R. W. può risultare positiva, sarebbe dunque, nei risultati forniti dal metodo di Kaup, accresciuto e con ciò la specificità ancora diminuita? In verità non si può dire. Anzitutto quattro casi sono pochi, troppi pochi per una conclusione in merito, poi con diagnosi assolutamente diverse. Potrebbe almeno in apparenza aver ragione chi volesse sospettare i casi in questione come di sifilide latente e si appoggiasse al fatto per dichiarare la reazione più veritiera e perciò anche più sensibile dell'originale. E in verità il criterio finora adottato per un giudizio circa la maggior o minor sensibilità di questa o di quella delle tante modificazioni portate al metodo Wassermaniano, si è sempre affidato al maggior numero di reperti positivi di fronte alla reazione originale, criterio in realtà infido non poco, massime se si consideri il numero non indifferente di affezioni, in cui la reazione stessa col metodo originale può riuscire positiva, senza che l'infezione luetica vi giuochi influenza alcuna. Occorrerebbe in ogni modo saggiare la modificazione di Kaup anche di fronte a coteste affezioni, ciò che non mi pare sia stato ancora fatto e che io mi propongo di fare, assoggettando anche i casi in cui la ricerca potrà risultare positiva a una cura antiluetica per trarre dei criterî più precisi di giudizio circa il comportamento della nuova metodica di fronte al carattere di specificità della reazione di fissazione del complemento nella sierodiagnosi della sifilide. Occorrerà anche di insistere nelle ricerche da me compiute sui sani, la cifra da me raggiunta meritando di essere non di poco sorpassata, per arrivare a risultati attendibili per un giudizio definitivo.



Per il momento occorre di rilevare un fatto di non trascurabile importanza. Le reazioni presumibilmente non specifiche risultano nei dati miei in numero molto minore di quanto non risultino nei dati di altri ricercatori quelle attribuite ad un altro metodo di cui molto si è discusso e molto si discute ancora, metodo anche largamente usato nella pratica civile e militare, massime in Austria-Ungheria, dove fu popolarizzato da Landsteiner e Müller: voglio dire del metodo cosiddetto del «siero attivo». Con questo metodo H. Boas ha ottenuto circa nel 20 % di soggetti sani, risultati positivi, che erano mancati col metodo originale, mentre nelle mie ricerche con la metodica di Kaup la proporzione è appena del 4 %. Lo stesso Kaup si è occupato in verità di ricerche comparative sulla R. W. praticata con siero inattivo e attivo, le quali meritano di essere ricordate appunto perchè hanno condotto a risultati alquanto diversi da quelli registrati in precedenza da altri autori. Egli in conclusione non avrebbe ottenuto un maggior numero di risultati positivi col siero attivo a paragone che col siero inattivato. Soltanto anche col siero attivo si ottengono qua e là reazioni paradosse. Dei risultati conseguiti da Kaup in questa serie di ricerche meritano ricordo i seguenti: Il complemento può mancare del tutto nel 4 % dei sieri. Nei sieri fortemente positivi la reazione è più intensa se eseguita con siero attivo che con siero inattivato. Quest'ultima sarebbe l'unica circostanza confermata da Kaup delle tante affermate in passato a favore del metodo del siero attivo.

\*  
\* \* \*

III. — Per tornare nel seminato, cioè alla R. di W. eseguita con la titolazione del complemento, secondo la metodica inaugurata da Kaup, si deve ammettere che la medesima si dimostra appieno giustificata dalle premesse dottrinali e dai risultati delle ricerche istituite in proposito e se da un lato presenta qualche vantaggio dal punto di vista di una maggiore sensibilità, è dubbio o per lo meno non abbastanza provato, che essa si mantenga nei riguardi della specificità almeno in quei limiti che sono riconosciuti alla reazione originale.

Occorrono perciò ulteriori e più estese indagini per fissare nei suoi termini precisi il valore delle modificazioni apportate da Kaup al metodo di Wassermann originale, lavoro questo per il quale si dimostra in maniera particolare propizio l'attuale periodo di guerra, durante il quale la sierodiagnosi della sifilide ha un'applicazione imprevedutamente vasta.

La nuova metodica parte dal principio che la quantità di complemento che si adopera nella R. di W. originale è sempre, o quasi, in eccesso. Può così avvenire, massime ove antigene e siero in esame si dimostrino poco attivi, che nella reazione anche in casi sicuramente sifilitici ne sopravanzano tanto da provocare per conto proprio un'emolisi e da fuorviare con ciò il giusto giudizio, indicando la reazione stessa come negativa. L'uso di quantità costanti di complemento, volta per volta determinate, mai superiori o superiori di poco alle necessità dell'emolisi della quantità solita di globuli rossi, già preconizzata del resto da Sormani e da Zeissler, dovrebbe secondo il pensiero di Kaup, girare completamente questa difficoltà e salvaguardare la ricerca dell'errore. Come è



noto l'eccesso di complemento fu voluto a bella posta da Wassermann, il quale tra le cause di errore possibile, aveva data maggior importanza al potere anticomplementare dell'antigene e del siero in esame; quest'ultimo avrebbe potuto sopraffare il complemento, massime se scarso, e con ciò mentire dei risultati positivi, non specifici.

Ora, questa concezione del metodo di Wassermann è fuori di discussione, nessuna obiezione essendo sostenibile circa l'azione anticomplementare, a volte anche preponderante, dell'antigene e del siero e circa l'importanza dell'eccesso di complemento, a evitare che esso induca a risultati non veritieri.

Ma Kaup pensa che l'eccesso di complemento alla sua volta possa esser causa di errore e con ragione, almeno dal punto di vista teorico. Tuttavia fino a qual punto gli errori eventualmente da attribuirsi all'eccesso di complemento siano da preferire a quelli che Wassermann voleva evitare, dovuti all'azione anticomplementare, in altre parole, se i primi siano in numero minore dei secondi, perciò dal punto di vista della pratica preferibili, per il momento e con i risultati delle indagini che sono a nostra conoscenza, non si può dire.

Finora il processo da parte di Kaup è stato unilaterale, fatto cioè soltanto all'eccesso di complemento ed alla capacità del medesimo a offendere la specificità della reazione e le ricerche sono state rivolte a dimostrare questo postulato, riuscendo anche probative. Ma nella nuova metodica, giova subito avvertire, ritornano in campo le antiche preoccupazioni di Wassermann nel riguardo dell'azione anticomplementare dell'antigene e del siero, perchè la quantità di complemento è ridotta al minimo indispensabile all'emolisi essendo la reazione giudicata positiva o meno dalla lettura delle prime 2 o 3 provette (da 0.10 a 0.20 di complemento 1:10) e perchè non è tolta con ciò la possibilità al potere anticomplementare dell'antigene e del siero di imporsi nel risultato della reazione inibendo l'azione del complemento.

È lasciato in altre parole, libero il passo alle reazioni non specifiche. Da una causa di errore dunque, all'altra. Wassermann però, per mettersi al riparo dell'azione anticomplementare dell'antigene e del siero, non si è affidato soltanto all'eccesso di complemento, ma ha pure stabilito che questi due elementi della reazione debbono essere adoperati ciascuno in una dose massima che non superi la metà della dose preinibente.

Kaup si ricorda di una tale previdenza solo nei riguardi dell'antigene, che adopera nella misura indicata, per quanto il controllo corrispondente sia istituito non conforme, essendovi cimentata con l'unità di complemento una dose di estratto semplice, non doppia. Ma il siero in esame nella sua metodica è trascurato del tutto, essendovi adoperato sempre nella stessa misura, così nei controlli, come nella reazione principale, con la conseguenza dell'impossibilità di giudicare in maniera sicura anche dal comportamento dei controlli circa l'intervento o meno del potere anticomplementare del siero.

Kaup non dà valore diagnostico alla fissazione qualora la stessa sia avvenuta anche nei corrispondenti tubi di controllo del siero, ma essendo questi soltanto tre e non infrequentemente avendosi deviazione in tutti tre, resta dubbio se la mancanza di emolisi nella 4<sup>a</sup> provetta della reazione esprima realmente un risultato positivo, o non piuttosto una pseudoreazione per azione an-



ticomplementare del siero. Del resto, data la misura con cui il siero in esame è adoperato nella reazione, lo stesso dubbio permane anche quando la fissazione è evidente nelle prime due o tre provette della reazione e, rispettivamente, nel primo o nei due primi controlli.

Io ho potuto registrare risultati in questa maniera dubbiosi in 32 casi che di proposito ho voluto considerare a parte, nei quali tutte e tre le provette dei controlli presentavano deviazione completa, la qual cosa avrebbe dovuto farmi dichiarare negativa la reazione, che invece mi era risultata nettamente positiva col metodo originale e i casi erano quasi certamente tutti sifilitici, di molti essendomi anche riuscito ad avere sufficienti informazioni cliniche per un tale giudizio. Una deviazione completa o meno nella prima provetta ho potuto constatare del resto con qualche frequenza anche in sieri non sifilitici.

Kaup afferma anche che in casi in cui con la sua metodica il risultato della reazione è positivo e negativo invece col metodo originale, può bastare un aumento anche lieve dell'antigene per rendere anche quest'ultima positiva e naturalmente, seguendo la concezione sua circa l'importanza dell'eccesso di complemento a fornire risultati dubbî o negativi, tale risultato sarebbe dovuto al fatto che a disposizione del complemento viene posta una maggiore quantità di antigene sul quale si fissa.

È questione tuttavia se il risultato ottenuto con questo semplice artificio anzichè corrispondere ad una maggiore sensibilità della R. come pensa Kaup, non denoti invece una diminuita specificità. Anche nei tumori, come dimostrarono Satta e Donati in questa maniera si ottengono risultati positivi, quando la reazione con le dosi esatte prescritte da W. era risultata negativa. Da ciò risulterebbe in ogni modo ancora una volta confermata l'importanza dello studio della nuova metodica in questi casi di reazioni non specifiche confrontata con la originale, studio che mi propongo di fare, come più sopra ho avvertito, sembrandomi tale da promettere buoni risultati.

In ogni modo non si può per il momento negare che nella metodica di Kaup la condizione imposta di lavorare sempre con dosi piccole di complemento non lascia del tutto tranquilli circa la possibilità che in casi singoli il potere anticomplementare dell'antigene, ma più ancora forse quello del siero in esame, abbia il sopravvento colla conseguenza di alterare i risultati della reazione. Ad evitare anche cotesto pericolo sarà dunque consigliabile una determinazione preventiva anche del potere anticomplementare dell'antigene e del siero o, usato il primo nella misura prescritta da Wassermann, soltanto del siero? Un procedimento simile è stato già usato da autori italiani (Sivori, Corradi e Gardi) in tentativi di sierodiagnosi della tubercolosi col metodo della fissazione del complemento. La metodica ne risulterebbe però più complicata ancora, essendo quella di Kaup già notevolmente più complicata di quella originale di Wassermann.

Pur troppo dopo tanti anni di studi e di ricerche intorno alle tante questioni che mettono capo alla reazione di Wassermann e da questa si dipartono, si deve concludere che tutti i tentativi fatti per diminuire il numero delle operazioni necessarie al buon risultato della reazione, tutti i metodi che di fronte a quello primitivo rappresentano delle semplificazioni e delle abbreviazioni si



sono dimostrati di valore puramente illusorio, nè hanno resistito alla critica. Risultati in genere nel senso di una maggior precisione e attendibilità si sono ottenuti soltanto con metodi più complicati, la qual cosa se è importante e promettente dal punto di vista scientifico, è piuttosto scoraggiante dal punto di vista della pratica, ogni metodo per poco complicato che esso sia, essendo quasi sempre destinato ad avere scarsa e malsicura applicazione.

Dobbiamo convenire tuttavia che i risultati finora forniti da questi metodi, quello di Käup compreso, non sono tanti nè tali, che l'originale debba senz'altro essere abbandonato.

#### BIBLIOGRAFIA.

- H. BOAS. *Die Wassermann Reaktion* (letteratura). — Berlin, 1914.
- BUSILA. *Une « sensibilatrice » syphilitique thermolabile*. Presse méd., 23 settembre 1915.
- KAUP. *Zur Frage der Zuverlässigkeit der W. schen Reaktion*. Münch. mediz. Woch., 3° aprile 1917.
- KAUP und KRETSCHMER. *Kritik der Methodik der W. schen R. und neue Vorschläge für die quantitative Messung der Komplement bindungs* (letteratura). Münch. mediz. Woch., maggio 1917.
- SATTA e DONATI. *Untersuchungen über die Komplement bindungs Reaktion*. Z. b. Immfors und exp. Therapie, VII Bd., 6 H. f., 1910.
- SORMANI B. P. *Quantitative Komplement bindungs Reaktion (insbesondere Reaktion von Wassermann) mit vorans berechneter Komplement quant.* Zeit. b. Immfors, Bd. II, p. 243.
- STILLING. *Ueber den Einfluss der Seruminaktivierung bei der W. schen R.* Berl. klin. Woch., 11, 1917.
- ZEISSLER. *Quantitative Hemmungskörperbestimmung bei der W. schen Reaktion*. Berl. klin. Woch., 1909, p. 1968, n. 44.
- Id. Ibid., 1910, p. 968, n. 44.

#### IV.

OSPEDALE MAGGIORE DI MILANO  
DIVISIONE MEDICA SANT'ANDREA - LUNATI.  
Primario dott. VITTORIO RONCHETTI.

### Due casi di emiplegia come complicazione del tifo addominale

per il dott. ERNESTO DE SARRO.

Fra le complicazioni meno frequenti del tifo addominale è da annoverare la sindrome emiplegica, accompagnata o non da afasia.

Diverse teorie ed ipotesi sono state emesse dai vari osservatori per spiegare l'insorgenza di tali disturbi durante il corso di un tifo addominale. Così alcuni hanno ritenuto doversi trattare di arterite (Vulpian, Sorel, Rattone, Accorimboni, Calcaterra, ecc.); altri di embolismo, consecutivo ad alterazioni cardiache (Hayem) o da trasporto di materiale micotico (Galletti); altri ancora di vere e proprie emorragie, sia dovute alle alterazioni delle pareti vasali da



degenerazione cellulo-adiposa (Hoffmann) o da arterite (Rattone), sia dovute all'alterata crasi sanguigna (*dissolutio sanguinis*) per effetto dell'azione deleteria delle tossine, elaborate dal bacillo eberthiano e circolanti nel sangue (Stedmann); altri ancora di fatti di anemia o di congestione cerebrale dovuti alla presenza di tossine vaso-costrittrici o vaso-dilatatrici (Charrin, Calcaterra) e altri infine di lesioni dei centri nervosi prodotte direttamente dagli stessi bacilli tifosi (Lucatello). In effetto però or l'una or l'altra di queste cause può essere, a seconda dei casi, invocata per spiegare l'evenienza di questa rara complicazione del tifo; ma la causa più frequentemente ammessa e riconosciuta dalla maggior parte degli autori è un'obliterazione arteriosa, sia essa dovuta ad arterie e consecutiva trombosi, sia essa dovuta ad embolia.

E a conferma di tale asserzione riferisco qui di seguito due casi, i quali riconoscono entrambi come momento eziologico un'occlusione dei rami della silviana, determinata però da cause diverse, come si può facilmente giudicare dal modo di insorgere, dalla localizzazione, dalla sintomatologia, dal decorso e dall'esito. Il primo di questi casi era stato osservato e studiato all'Ospedale Maggiore di Milano (Sala Sant'Andrea) sotto la direzione del primario dottor Ronchetti; il secondo ebbi io stesso ad inviarlo allo stesso comparto ospitaliero, essendosi verificato nella mia pratica di condotta.

Riferisco senz'altro le due cedole cubicolari redatte in ospedale e gentilmente comunicatemi dal chiarissimo dottor Ronchetti, che qui mi corre l'obbligo di sentitamente ringraziare.

CASO I. — C... V..., 24 anni, cameriera, nubile, nata a Forno di Canale, dimorante a Milano. Entrata all'Ospedale Maggiore di Milano, sala Sant'Andrea, letto n. 8, il 1° ottobre 1917; dimessa guarita il 3 dicembre 1917.

Gentilizio immune. Mestruata a 19 anni e sempre con qualche irregolarità. Nessuna malattia pregressa di importanza.

Da cinque giorni ammalata con febbre alta a tipo continuo, cefalea, stipsi. Non ebbe epistassi.

S. P. — Costituzione buona. Condizioni di nutrizione generale discrete. Sensorio abbastanza sveglio. Lingua patinosa, asciutta. Respiro aspro con qualche ronco su tutto l'ambito polmonare. Nulla al cuore all'infuori dell'accelerazione del ritmo. Addome leggermente tumido per meteorismo intestinale. Milza debordante di due dita. Fegato appena debordante. Alvo chiuso da quattro giorni. Urine: densità 1021, acide, albume assente, glucosio assente, diazoreazione positiva ( $d^2$ ). Si prescrive dieta di brodo, 2 cartine di calomelano (0.35) e diagridio solforato (0.15), applicazione permanente dell'impacco freddo al ventre.

2 ottobre. — Reazione agglutinante positiva per tifo nelle diluizioni 1/25, 1/50, 1/100; negativa, nelle stesse diluizioni, per paratifi A e B. Polso 100; due scariche alvine. Si prescrivono tre cartine al giorno di cloridrato di chinino (0.25) e benzonaftolo (0.40), nonchè limonea cloridrica.

3 ottobre. — Notte inquieta. Delirio. Cinque scariche. Meteorismo intestinale. Qualche roseola. Si pratica la prima iniezione, sottocutanea, di vaccino antitifico Wright (50 milioni).

4 ottobre. — Polso 105. Lingua arsa. Tre scariche.

5 ottobre. — Delirio. Cinque scariche. Numerose roseole. Si pratica la seconda iniezione sottocutanea, di vaccino antitifico Wright (75 milioni).

6 ottobre. — Sei scariche.

7 ottobre. — Sette scariche. Un po' più tranquilla. Lingua ancora arida. Ventre meno meteorico. Persistono numerose roseole. Si pratica la terza iniezione, sottocutanea, di vaccino Wright (100 milioni).



8 ottobre. — Tre scariche. Urine: densità 1022, albumina tracce lievi, glucosio assente, diazoreazione positiva ( $d^3$ ); nel sedimento a notarsi qualche rarissimo cilindro ialino ed ialino-granuloso.

9 ottobre. — Ieri ebbe due volte attacchi di convulsioni clonico-toniche negli arti di sinistra e nella metà sinistra del viso, senza perdita di coscienza. Non presenta segni di morsicatura alla lingua. Presenta emiparesi a sinistra. Non lamenta cefalea, il sensorio è integro; non v'è rigidità della nuca; non dolorabilità alla pressione nei punti di emergenza dei rami superficiali del trigemino; pupille simmetriche e reagenti; oculomozione normale; non Kernig; non Brudzinsky (né riflesso controlaterale, né segno della nuca). Non si apprezzano alterazioni della sensibilità. Funzioni degli sfinteri normali. Si pratica la quarta iniezione, sottocutanea, di vaccino antitifico Wright (150 milioni).

10 ottobre. — Due scariche alvine. Non più accessi convulsivi. Pressione arteriosa 130.

11 ottobre. — Tre scariche alvine. Non più accessi convulsivi. A sinistra si è prodotta una emiplegia completa di moto (facciale inferiore ed arti). Riflesso cutaneo addominale abolito a sinistra. Riflessi rotuleo ed achilleo accentuati a sinistra. Babinski positivo a sinistra. Non cefalea. Sensorio sveglio. Sfinteri normalmente funzionanti. Peristono roseole. Polso 72. Sbadiglio frequente.

12 ottobre. — Una scarica alvina. Si pratica la quinta iniezione di vaccino antitifico Wright (150 milioni), sottocutanea.

13 ottobre. — Due scariche alvine. Persiste l'emiplegia. Polso 84.

16 ottobre. — I fatti emiplegici accennano ad attenuarsi. Polso 92. Lingua asciutta, ventre piano, alvo chiuso. Ancora visibili roseole. Si pratica la sesta iniezione, sottocutanea, di vaccino Wright (200 milioni).

20 ottobre. — Lingua umida e pulita. Una o due scariche quotidiane. Si vede ancora qualche roseola. Si pratica la settima iniezione, sottocutanea, di vaccino Wright (200 milioni).

22 ottobre. — Polso 70. Si sostituisce al chinino e benzonaftolo l'urotropina in dose di 2 gr. *pro die*.

25 ottobre. — Polso 88. Si pratica l'ottava iniezione di vaccino Wright (300 milioni). Si incomincia a dare un po' di latte.

31 ottobre. — Si incomincia a dare, oltre al latte, un po' di pantrito.

2 novembre. — Le condizioni generali dell'ammalata vanno rapidamente migliorando. I fatti paralitici in questi ultimi giorni sono pure alquanto migliorati.

4 novembre. — Condizioni generali buone. Lingua pulita: alvo stitico. Evidentemente migliorati i fatti paralitici, tanto che riesce a scendere dal letto, a reggersi in piedi ed a muovere qualche passo. Si incomincia a somministrare qualche uovo; si danno delle gocce di tintura di noce vomica.

7 novembre. — Miglioramento progressivo dei fatti paralitici. Si incomincia a somministrare un po' di pollo o di cervello.

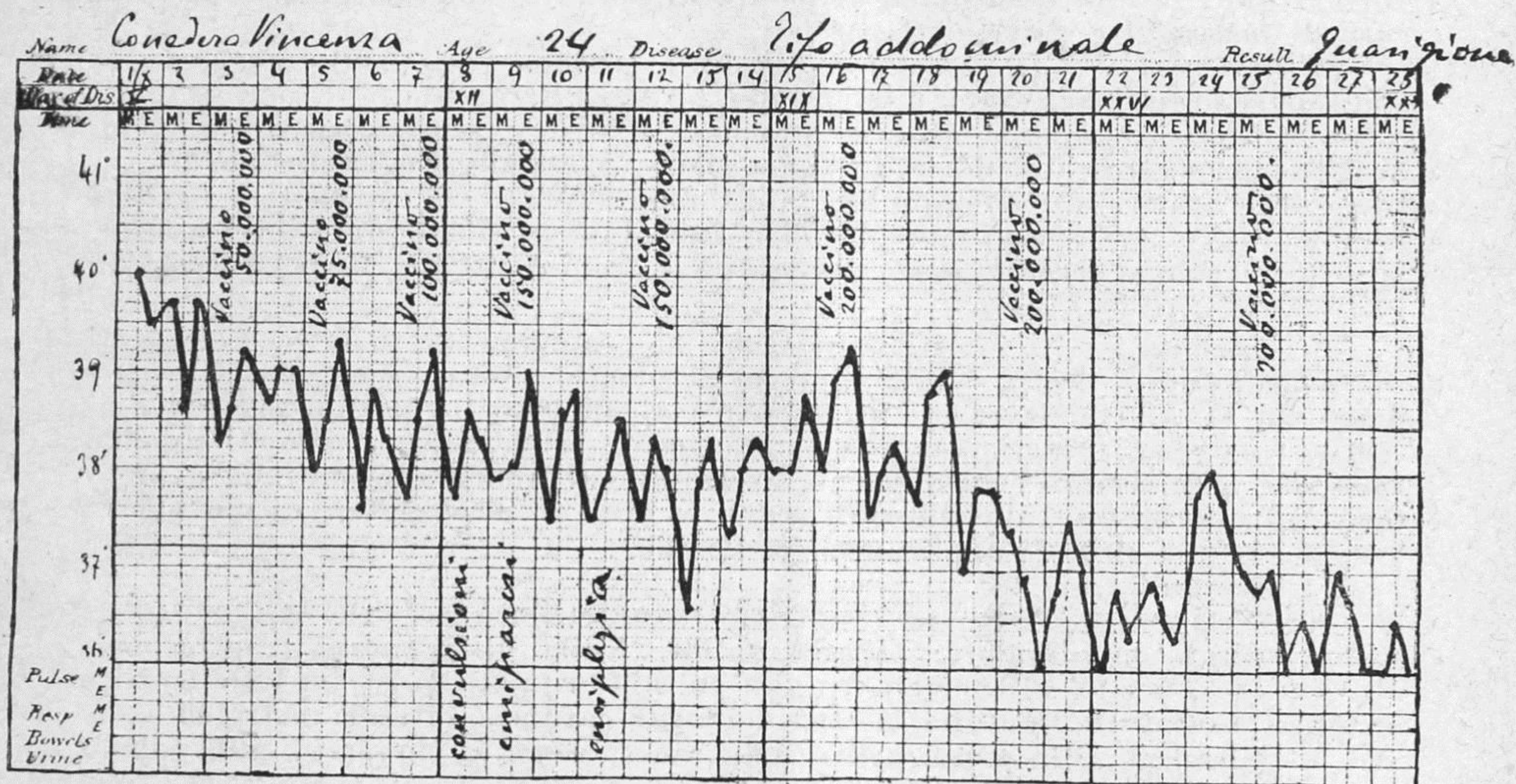
10 novembre. — L'ammalata è considerevolmente migliorata anche per quanto riguarda la motilità dell'arto superiore sinistro. Mangia minestra, pollo, latte, uova.

23 novembre. — Si alza ogni giorno. Si aggiunge al dietetico anche il pane.

3 dicembre. — Sta bene. Cammina speditamente accennando appena a « falciare » coll'arto inferiore sinistro. Riflessi rotulei assai vivaci bilateralmente. Clono della rotula bilaterale. Riflessi achillei assai vivaci. Clono del piede bilateralmente. Accenno a Babinski positivo a sinistra. Riflessi cutanei addominali presenti e vivaci, ma un po' meno vivace quello di sinistra. Riflessi del tricipite omerale un po' meno vivaci a destra che a sinistra. Parola normale. Nulla al rachide. Funzioni degli sfinteri perfettamente normali. Non dolori alla pressione lungo il decorso dei tronchi nervosi agli arti. Nessuna alterazione apprezzabile della sensibilità tattile, dolorifica, termica. Nessuna alterazione apprezzabile né del volume del cuore, né del ritmo e del timbro dei toni cardiaci. Milza non più raggiungibile colla palpazione. Urine limpide, con densità 1017, albume assente, glucosio assente, esame microscopico del sedimento indifferente. Va a casa.



*Motivazione diagnostica.* — In XII giornata di un tifo addominale si hanno convulsioni clonico-toniche nella metà sinistra del corpo, cui segue emiparesi, che si converte poi in emiplegia. Evidentemente si tratta di una forma d'origine centrale. Escluso ogni fatto meningitico per ragioni ovvie; esclusa pure l'emorragia pura e semplice, dato il lento stabilirsi e completarsi della sindrome; non riscontrandosi alcun probabile punto di partenza ad una eventuale embolia nell'assenza di ogni segno di lesione endocarditica: si pensa ad una endoarterite tifica, nel territorio dei rami della silviana destra, ed ai consecutivi disturbi di circolo: e si crede di vedere una relativa conferma di tale concetto diagnostico nel successivo attenuarsi ed annullarsi dei sintomi morbosi.



CASO II. — M... L..., 13 anni, nata e dimorante a Carimate (Como). Ospedale Maggiore di Milano, sala Sant'Andrea, n. 21. Entrata il 14 novembre 1917.

Padre vivente, sano; madre morta di parto; è figlia unica. Da bambina ebbe la scarlattina. Abitava attualmente in casa di una zia ammalata di tifo e l'assisteva. Il 2 ottobre si mise a letto, dopo qualche giorno di malessere vago, con febbre alta, che persistette, decorrendo a tipo continuo, per un mese: poi lentamente accennò a sfebbrare, ma non completamente. Il 3 novembre al mattino fu trovata emiplegica a destra e afasica; la sera prima non aveva lamentato alcun disturbo particolare: nei giorni seguenti i fatti paralitici non accennarono a migliorare e comparve piaga da decubito al sacro: perciò si decise il ricovero in ospedale.

S. P. — Costituzione e condizioni di nutrizione generale discrete. Sensorio sveglio: comprende ciò che le si dice ed eseguisce gli atti che le si ordinano: però dopo un po' si stanca e non lascia più fissare la sua attenzione. Non pronuncia parola alcuna. Pupille simmetriche e reagenti: alla cornea sinistra leucoma puntiforme: oculomozione normale. Paresi del facciale inferiore di destra: lingua sporta dritta. Non rigidità della nuca. Non otorrea. Nulla all'apparato respiratorio. Itto cardiaco nel IV spazio all'emiclaveare: area cardiaca appena ingrandita: toni ritmici: primo tono alla punta vibrante, rude; secondo tono alla polmonare evidentemente accentuato. Ventre non tumido, a pareti tese; vescica vuota. Manca il riflesso cutaneo addominale a destra, mentre è normale, anzi vivace a sinistra. Emicontrattura destra, con avam-



braccio flessso sul braccio ed in supinazione, e dita flesse sul palmo della mano; piede in posizione equina: accentuazione dei riflessi tendinei agli arti di destra; Babinski positivo a destra.

P. 60 - R. 18 - RR. 115.

*Sierodiagnosi* pel tifo positiva nettamente nelle diluizioni 1:25, 1:50 1:100; pel paratifo A e paratifo B nettamente negativa nelle stesse diluizioni.

15 novembre. — Dieta: brodo e 400 latte.

16 novembre. — Dieta: pantrito e 400 latte.

17 novembre. — Dieta: pantrito, un uovo, 400 latte.

18 novembre. — Dieta: pantrito, pollo, un uovo, 400 latte.

20 novembre. — Alvo pigro, spesso occorre intervenire con enteroclisi. Dieta: minestra, pollo, due uova, 400 latte. Incomincia a prendere ogni giorno mezzo grammo di ioduro di sodio.

24 novembre. — Si porta a gr. 0.75 la dose quotidiana di ioduro di sodio.

26 novembre. — Riesce a pronunciare distintamente « sì; no; bene ». Si porta a gr. 1 la dose quotidiana di ioduro di sodio. Si inizia regolarmente una cura di massaggi e movimenti passivi.

30 novembre. — Le condizioni generali, almeno per quanto riguarda lo stato della nutrizione, vanno migliorando; la piaga da decubito al sacro è totalmente cicatrizzata; perde sempre le urine. L'alvo è stitico, spesso il colon discendente si presenta alla palpazione pieno di scibale. La ricerca della reazione degenerativa sul tricipite omerale, lungo supinatore, estensori delle dita delle mani, come pure sui muscoli del polpaccio e sul tibiale anteriore, è negativa (contrazione pronta, senza accenni a torpidità) CCKa > CAAn; CAAn < CCAn; CCAn > CAKa.

2 dicembre. — P. 92. RRE massima 115, minima 60. Riflesso oculo-cardiaco mancante a destra (92-92); appena accennato a sinistra (92-88). Itto cardiaco nel IV all'emiclaveare; area cardiaca alcun poco ingrandita nel suo diametro trasverso; primo tono alla punta sempre rude, quasi rumore; secondo tono alla base sempre evidentemente accentuato. L'ammalata continua a prendere ogni giorno gr. 1 di ioduro di sodio, e, oltre al massaggio e ai movimenti passivi, fa una cura di applicazioni elettriche.

11 dicembre. — P. 80.

30 dicembre. — P. 88. Le condizioni di nutrizione generale dell'ammalata vanno sempre migliorando. Lingua pulita. Nulla all'apparato respiratorio. Itto cardiaco nel IV all'emiclaveare, un po' diffuso; palpasi ivi un lieve fremito sistolico ascendente; margine destro dell'area cardiaca oltre la marginale destra dello sterno: alla punta primo tono rude e come raddoppiato; alla polmonare primo tono diffuso, prolungato e secondo accentuato; all'aorta primo tono forte e come raddoppiato; alla sede anatomica della mitrale e sulla parte inferiore del corpo dello sterno soffio sistolico: il precordio appare un po' sollevato e sporgente. Stomaco espanso. Fegato e milza in limiti. Più di « sì, no, bene » non dice. Se ha acquistato qualche cosa nella mobilità dell'arto inferiore, nessuna variazione è apprezzabile per quanto riguarda la funzionalità dell'arto superiore. Perde le urine.

*Urine*: limpide, acide, di colorito normale; densità 1005; albumina assente; glucosio assente; indacano discreta quantità; diazoreazione e reazione di Moritz Weisz negative; l'esame microscopico del sedimento non mette in evidenza alcun elemento anormale.

2 gennaio 1918. — Alvo sempre stitico, onde facilmente si accumulano scibale nel colon discendente; si è tentato di aggiungere al dietetico carne e pane, ma bisognò smettere dopo qualche giorno; spesso occorre applicare enteroclisi, e qualche volta si deve far ricorso anche all'olio di ricino od alle acque purgative. Riflesso oculo-cardiaco a destra mancante (92-92); a sinistra presente (92-84).

22 gennaio. — *Emocolture*: rimangono sterili (dott. Macchi).

30 gennaio. — *Peso del corpo*: kg. 36.200.

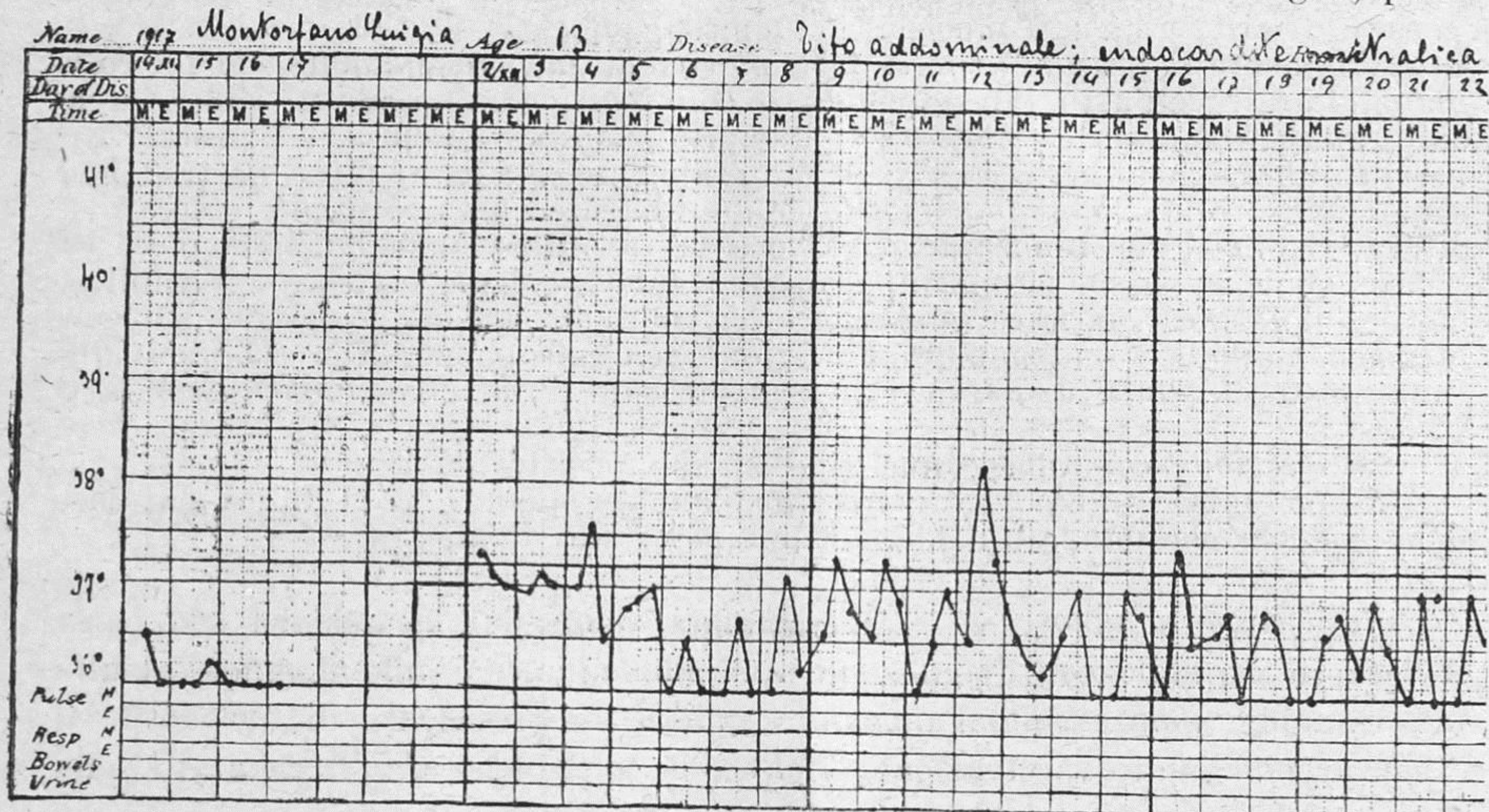
*Esame oftalmoscopico* negativo (prof. Baslini).

31 gennaio. — *Sangue*: emoglobina 65; globuli rossi 4,775,000; globuli bianchi 10,625; coefficiente emoglobinico globulare 0.66; rapporto globuli bianchi: globuli rossi :: 1:448; globuli rossi normali per forma e dimensioni; non poli-

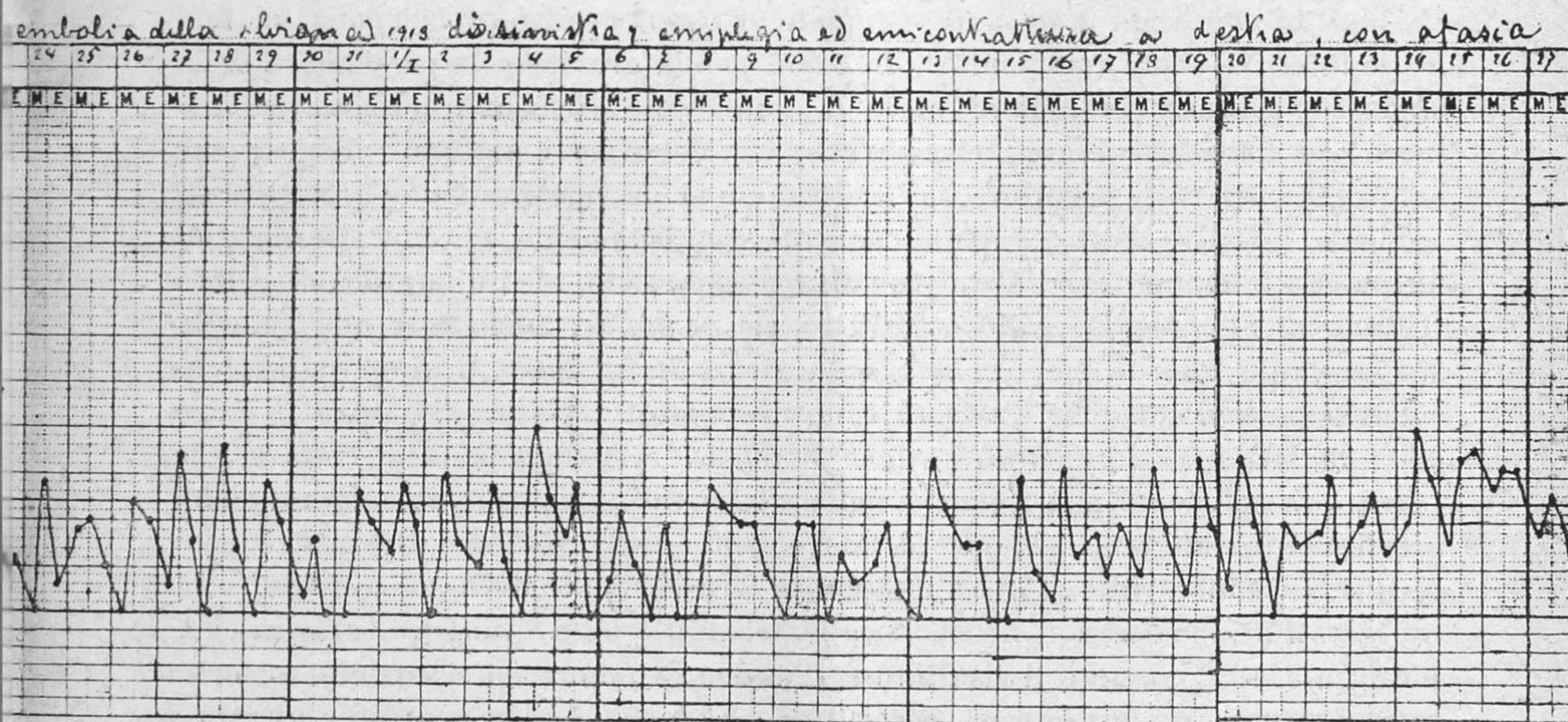


cromatofili; non emazie a granuli basofili; non emazie nucleate; piastrine normalmente numerose; polinucleari neutrofili 55 %, eosinofili 0; leucociti basofili 0, leucociti grandi mononucleari 4 %, linfociti 41 %.

1° febbraio. — P. 92. RRE massima 120, minima 60. Riflesso oculo-cardiaco mancante a destra, appena accennato a sinistra (92-88). Sensorio sveglio; però



qualche volta perde le urine nel letto. Afasia persistente (più di « sì, no, bene » non riesce a dire). Non cefalea; non rigidità della nuca; non punti dolenti alla percussione sul cranio. Non dolenti i punti di emergenza dei rami superficiali del trigemino. Pupille simmetriche e reagenti alla luce ed all'ac-



comodazione; oculomozione normale; non nistagno. Visus integro. Appena apprezzabile paresi del facciale inferiore di destra. Lingua sposta diritta. Non ghiandole al collo: tiroide normale: non turgide le giugulari esterne, nè molto visibilmente pulsanti le carotidi. Respiro un po' aspro alla sottoclaveare e so-praspinata destra. Precordio leggermente prominente. Itto cardiaco nel IV spazio appena all'esterno dell'emiclaveare: margine destro dell'area appena



all'esterno della marginale destra dello sterno; alla punta primo tono rude, vibrato; alla polmonare ancora più evidente l'impurità del primo tono e secondo accentuato; ritmo cardiaco un po' accelerato ma regolare. Riflessi cutanei addominali aboliti a destra, normali a sinistra. Fegato e milza nei limiti. Modico meteorismo addominale, onde il ventre è un po' prominente. Non ghiandole agli inguini nè alle ascelle. Paralisi con contrattura in flessione dell'arto superiore destro: riesce a muovere il moncone della spalla ed a spostare così indirettamente il braccio, non a fare movimenti nè coll'avambraccio nè colla mano. Paresi dell'arto inferiore destro con ipertonìa muscolare. Riflessi tendinei all'arto superiore (riflesso del tricipite omerale) accentuati a destra. Riflessi rotulei ed achillei assai vivaci bilateralmente, ma assai più a destra: non clono della rotula: clono del piede bilateralmente, ma assai più spiccato a destra. Babinski evidentemente positivo a destra. Riesce a reggersi in piedi ed a fare qualche passo, purchè appoggiata: falcia col piede destro, sensibilità tattile, dolorifica, termica, stereognostica normale anche a destra. Riflesso faringeo normale. Condizioni di nutrizione generale buone. Non ebbe mai durante tutto il tempo di degenza in sala accenni a fatti convulsivi negli arti di destra.

*Cutireazione* con tubercolina tipo umano positiva.

27 febbraio. — L'a. ha ancora guadagnato qualche cosa tanto dal lato della loquela che dal lato della motilità degli arti di destra.

*Motivazione diagnostica.* — L'ammalata venne dal medico del suo paese inviata in ospedale con diagnosi di tifo addominale; e tale diagnosi risulta incontestabile (non avendo l'ammalata sofferto in precedenza di forme tifoidi e non avendo subito vaccinazioni profilattiche antitifiche) per il risultato della ricerca della reazione agglutinante del siero di sangue di fronte ai bacilli del tifo. Quando la piressia tifica andava attenuandosi insorse bruscamente, e senza accompagnamento di fatti convulsivi, un'emiplegia destra con afasia, e si stabilì poi un'emicontrattura a destra. Quale la causa che la determinò? Esclusa la emiplegia *sine materia*, quale si osserva talvolta nel corso di malattie infettive acute (polmonite: Bozzolo), per la gravità e la persistenza della sindrome; esclusa per ragioni ovvie la polinevrite (reazione degenerativa assente, ipertonìa muscolare con accentuazione dei riflessi profondi, disposizione emiplegica dei fatti paralitici, ecc.), che pur si dà qualche volta a seguito di malattie infettive acute; essendo mancati completamente sintomi riferibili ad un processo meningitico tifico o non tifico; sembrando affatto improbabile, dato il decorso, un processo polioencefalitico; nè potendosi ammettere una emorragia cerebrale pura e semplice nel territorio della silviana di sinistra, in considerazione dell'età della paziente e non essendosi verificata in tutto il corso della malattia alcuna manifestazione di diatesi emorragica; non restava che pensare se non se ad una trombosi della silviana di sinistra consecutiva a endarterite cerebrale tifica, oppure a una embolia della silviana di sinistra consecutiva a endocardite. Data l'insorgenza brusca della sindrome cerebrale, la sua gravità e persistenza, la sua localizzazione (lesione a sinistra, afasia, emiplegia a destra), nonchè il risultato dell'esame del cuore, ci si credette autorizzati a formulare la diagnosi così: « tifo addominale; endocardite mitralica (tifica? o da infezione secondaria?); embolia della silviana di sinistra; emiplegia con successiva emicontrattura a destra ed afasia ». La persistenza di un lieve movimento febbrile nell'ammalata non ci parve attribuibile ad un'eventuale persistente attività del processo endocarditico, giacchè mancò comple-



tamente quella variabilità dei sintomi ascoltatori, che è così caratteristica delle endocarditi in atto; e ci persuademmo piuttosto di metterla a carico della sipsi ostinata e del conseguente ristagno e frequente accumulo di feci nel grosso intestino; senza per altro, data quell'asprezza di respiro che rilevammo all'apice del polmone destro, ed il risultato della cutireazione, escludere totalmente la possibilità di una sopraggiunta infezione tubercolare, non ancora esplicitasi con segni di chiara evidenza.

In questi due casi dunque, nel corso del tifo addominale, sopraggiunge la medesima complicazione: emiplegia, nel primo caso a sinistra, nel secondo caso a destra e quindi accompagnata da afasia; giacchè evidentemente le localizzazioni sono centrali e perciò nel primo caso nell'emisfero di destra e nel secondo caso nell'emisfero di sinistra. In entrambe le ammalate sintomi a focolaio, ma con patogenesi, localizzazione, decorso ed esito diversi nell'un caso e nell'altro.

La sindrome emiplegica nel corso dell'infezione tifosa si riscontra raramente, data specialmente la frequenza della malattia; e i casi registrati di tale complicazione sono limitati. Così in un complesso di 345 casi di tifo addominale (compresi nel numero alcuni pochissimi casi di paratifoide A e B, mentre la quasi totalità dei casi risultò dovuta al classico bacillo di Eberth) curati all'ospedale Maggiore di Milano, in sala Sant'Andrea, nel sessennio 1912-17, e precisamente: n. 21 casi nel 1912; n. 42 casi nel 1913; n. 41 casi nel 1914; n. 52 casi nel 1915; n. 59 casi nel 1916; n. 130 casi nel 1917; il primario dott. Ronchetti ebbe, solo nei due casi che qui si son riferiti, occasione di osservare l'evenienza di una sindrome emiplegica. Senza voler trarre certamente una cifra percentuale da questi pochi dati, si può ad ogni modo affermare che questa è abbastanza rara nel tifo.

Eichhorst cita il caso di un suo malato di tifo, che nel quarto settenario della malattia fu colpito improvvisamente da emiplegia destra ed afasia; ma i disturbi regredirono a poco a poco e dopo 14 giorni era ristabilito completamente.

Vidal L. ha riferito « un'osservazione di febbre tifoidea con emiplegia brachiale destra e afasia concomitante e transitoria e larga escara sacrale ». Séredey e Leroy hanno pubblicato un caso di disturbi della parola e della motilità in un convalescente di febbre tifoidea. L'Osler ha trattato dell'emiplegia nella febbre tifoide.

Vulpian nella *Revue de Médecine* del 1884 riferì un caso di tifo in una ragazza diciassettenne, nella quale si manifestò emiplegia del lato destro ed afasia, che egli ascrisse ad occlusione della silviana sinistra, data da concrezioni fibrinose. Sorel nell'*Union médicale* del 1883 aveva descritto un caso consimile. In entrambi questi casi venne diagnosticata un'arterite con trombosi della silviana sinistra, per l'apparire lento dei sintomi della soppressione funzionale della regione alla quale si distribuisce l'arteria silviana (come nel primo dei nostri casi); mentre se l'occlusione fosse stata embolica, le manifestazioni della mancata funzione avrebbero dovuto essere rapide, subitanee (come nel secondo dei casi da me riferiti). Ma questa fu una supposizione clinica, giacchè non si poté avere la sanzione anatomica.



Galletti ha osservato in un bambino di 7 anni, nel corso della febbre tifoide, afasia ed emiparesi destra, precedute da convulsioni con perdita della coscienza; disturbi che scomparvero completamente, riacquistando l'a. la motilità degli arti inferiori prima e poi dei superiori, ed in seguito gradatamente l'uso della parola. Il Galletti attribuì l'insorgere di detti fenomeni ad un embolo, costituito da una colonia di bacilli di Eberth, dell'arteria silviana sinistra ed il ritorno della funzionalità al fatto che l'embolo avrà ostruito non completamente il vaso, costituendo quello che si dice un trombo parietale, e quindi gli elementi nervosi si saranno così adattati alle anormali condizioni circolatorie.

Nel caso di T... F..., citato da Lucatello, in cui si ebbe afasia ed emiparesi, si invocò, per spiegare i fatti, un'alterazione dinamica, di ordine tossico, della sostanza grigia corticale.

L'Accorimboni riferisce un caso di febbre tifoide in un ragazzo di 15 anni, nel quale rapidamente e precocemente (3° o 4° giorno di malattia) insorse afasia con leggera contrattura flessoria degli arti inferiori e paresi dell'arto superiore destro, con ritorno alla norma di tutti i disturbi. L'Accorimboni spiega i fenomeni col concetto di un'arterite cerebrale tifosa.

Così pure Légroux nel ventesimo giorno del decorso di un paratifo A in un uomo di 45 anni osservò l'insorgenza rapida di emiplegia destra con afasia e contrattura precoce dell'arto inferiore. Questa osservazione è particolarmente interessante per il fatto che, l'ammalato essendo venuto a morte, fu eseguita l'autopsia, la quale, oltre le lesioni classiche della febbre tifoide, mise in evidenza delle lesioni antiche di sclerosi renale e di sclerosi cardio-vascolare. Il cervello si presentava congestionato ed edematoso, soprattutto a sinistra; dallo stesso lato, a livello della regione rolandica, focolaio di rammollimento giallo dato da arterite obliterante ed altri focolai in discreto numero in altri punti della corteccia. Il Légroux, ben a ragione in questo caso, mette in rapporto questa localizzazione delle complicazioni della febbre tifoidea colla fragilità anteriore dei vasi; ma è certo che la febbre tifoide è stata la causa determinante dell'insorgenza dell'accidente in un soggetto che presentava lesioni vascolari antiche, latenti.

Calcaterra ha osservato due casi di afasia e paresi destra in due fanciulle di 12 e di 10 anni, colpite da grave infezione tifosa. Nella prima i disturbi insorsero quasi bruscamente: senso di formicolio al braccio destro, il giorno seguente forti contrazioni allo stesso braccio ed ai muscoli mimici di destra e perdita della coscienza; ma al sesto giorno la parola si ripristinò interamente e l'osservatore ammise in questo caso lo stabilirsi di arteriti parziali di alcuni rami della silviana sinistra, che dapprima determinarono lievi disturbi di circolo, poi rapidamente fatti gravi di anemia corticale. Nella seconda bambina l'afasia e la paresi del braccio destro insorsero all'inizio della terza settimana dell'infezione tifosa e durarono un paio di settimane: in questo caso il Calcaterra ritenne che i disturbi dipendessero da fini alterazioni cellulari, di natura tossica e facilmente riparabili.

Hayem, in un'osservazione di Lionville, dimostrò un'endoarterite tifosa primitiva dei visceri, la quale sarebbe stata la causa di infarti. Ma lo stesso



Hayem espresse l'opinione che — essendo l'alterazione del cuore nella febbre tifoide un fatto quasi costante — le alterazioni vascolari periferiche, che si incontrano nei tifosi, siano di origine embolica, provenienti cioè da trombosi cardiaca. « Nel cuore indebolito, fiacco, colpito da miocardite, si formano dei coaguli: questi coaguli si spezzettano, sono immessi dall'orecchietta e dal ventricolo sinistro nella circolazione generale e vanno a formare embolia nelle arterie periferiche: arterie viscerali, arterie delle estremità, ecc. ». Si ha così un primo momento eziologico per la produzione di coaguli nelle arterie e di oblitterazione totale delle medesime (*coagulazione embolica*), la quale conduce alla gangrena, se l'arteria interessata è un'arteria delle estremità, e alla necrobiosi, se si tratta invece di arterie cerebrali, ecc. E qui, come per l'arterite sifilitica, il processo di oblitterazione può essere seguito dalla rottura del vaso.

Un secondo momento eziologico per la produzione dei coaguli è invece l'arterite nata sotto l'influenza del processo tifico e che dà luogo a trombi (*coagulazione trombotica*); cioè l'arterite tifica spontanea, primitiva, che può interessare tutto il sistema arterioso: le arterie viscerali e le arterie della circolazione generale, grosse o medie.

Già Deschamps aveva intraveduto che l'arterite parietale potesse essere la causa dell'afasia transitoria, che si osserva in casi di tifo. Egli suppose che l'arterite tifosa provenisse dall'alterazione del sangue dovuta alla piressia e al parassita speciale: il sangue, veicolo degli agenti tossici, agirebbe sulle pareti arteriose, provocando infiammazione.

Il Barié riporta diversi casi di arterite tifosa e, pur non dando la dimostrazione del fatto, conclude che l'arterite tifosa procede da due fattori principali: un'irritazione locale e permanente causata dai germi infettivi e disturbi profondi dell'innervazione vaso-motrice, verosimilmente prodotti dalle tossine elaborate dai bacilli stessi.

Ma spetta al Rattone il merito di avere bene studiata l'arterite tifosa, dimostrandola chiaramente, con la sanzione anatomica, anche nel cervello, e affermandone l'origine batterica dal bacillo di Eberth, che riscontrò numerosissimo nelle varie tuniche arteriose: il processo si inizia con una periarterite dei *vasa-vasorum* e di là si estende poi alle altre tuniche: infatti riscontrò i bacilli più numerosi nelle pareti vasali che nei trombi e nei coaguli. È pur vero che queste arteriti si riscontrano più frequentemente nelle arterie delle estremità, ove producono la gangrena, ma si possono anche osservare nei vasi cerebrali, ove danno luogo a molti altri accidenti del tifo, come l'emiplegia, l'afasia, ecc. Il Rattone conclude che nei casi da lui studiati costantemente riscontrò un processo infiammatorio acuto tanto nelle arterie a tipo elastico quanto in quelle a tipo muscolare, e quest'arterite, nelle circostanze opportune, si può sempre dimostrare dovuta al b. tifico.

D'altro canto le alterazioni che si riscontrano nel cervello dei tifosi, al tavolo anatomico, sono abitualmente edema, stasi venosa, iperemia. Il Buhl, che studiò attentamente i cervelli di molti tifosi, trovò che, tanto nell'edema cerebrale che nella iperemia, si ha per risultato « un'atrofia acuta della sostanza cerebrale »; e l'Hoffmann confermò il reperto del Buhl, notando nel cervello dei tifosi la degenerazione grassa, avanzata, delle arteriole: egli aveva



già precedentemente osservato che nelle malattie infettive i vasi subiscono, come tutti gli altri organi, la degenerazione parenchimatosa: i vasi piccoli la degenerazione grassa, i vasi grossi un intorbidamento ed ispessimento dell'intima.

Meynert nel cervello di un tifico trovò una fortissima pigmentazione con una degenerazione della cellula nervosa.

Il Rattone infine in un caso ha potuto riscontrare che le emorragie delle meningi e del cervello erano dovute a rottura delle pareti venose, e che le lesioni cerebrali non sempre sono di natura infiammatoria, ma anche regressiva; talchè può aversi, come esito finale, quella che il Buhl chiamò « atrofia acuta del cervello ». Queste lesioni degenerative il Rattone le ritiene anch'esse dovute all'arterite, giacchè sono analoghe a quelle che si manifestano quando si lega un'arteria cerebrale in un cane. Queste lesioni, a seconda della topografia e dell'estensione della zona cerebrale sottratta alla circolazione, danno luogo a diversi fenomeni: rammollimento, trombosi, emorragie, come si riscontrano nei cervelli dei tifici che non presentano fatti infiammatori.

La maggior parte degli osservatori quindi propende per ammettere, come causa delle lesioni cerebrali, che si possono riscontrare nell'ileo-tifo, un'alterazione infiammatoria delle pareti arteriose, che va fino alla produzione di infarti emorragici, coll'occlusione più o meno completa dei rami arteriosi e coi conseguenti e proporzionali disturbi della funzione. L'esito poi della lesione dipende appunto dal grado della medesima e dall'estensione dell'arteria colpita: se infatti la lesione si limita alla semplice arterite, colla consecutiva trombosi, una volta cessata la causa che l'ha prodotta, a poco a poco si ha il ritorno alla norma e la reintegrazione della funzione. Se invece quest'arterite — sia per l'alterazione che induce nelle pareti vasali, sia per il rammollimento che può causare nella sostanza cerebrale nell'immediata vicinanza dei vasi sanguigni — provoca un'emorragia cerebrale, più difficile ne sarà la guarigione ed in ogni caso, se pure avviene, molto tardiva ed incompleta la reintegrazione funzionale.

Il primo dei nostri casi conferma infatti pienamente questa veduta, giacchè è indubbia la diagnosi di arterite della silviana destra, per le ragioni già espresse nella motivazione diagnostica, principali fra queste il lento stabilirsi della lesione ed il successivo completo ritorno della funzionalità. Arterite, quasi certamente, dovuta all'azione diretta dei bacilli tifici e delle loro tossine, analogamente ai casi studiati dal Rattone.

Il secondo caso invece può prestarsi a diverse interpretazioni.

È da escludere si sia trattato anche qui di arterite primitiva, con successiva formazione di trombo; per il modo brusco con cui è insorta e per il successivo comportarsi della lesione.

Per le stesse ragioni non si può pensare ad una trombosi marantica, quale si ha nelle malattie gravi, esaurienti, consecutiva ad una degenerazione adiposa degli endotelii dell'intima, prodotta dallo stato cachettico.

Alquanto più probabile invece sarebbe l'ammettere che sia sopravvenuta, a dare la sindrome emiplegica, una vera e propria emorragia cerebrale, la cui insorgenza si potrebbe ascrivere a differenti momenti eziologici. Si sa infatti



che possono prodursi degli emboli micotici nei vasi della pia madre: l'alterazione delle pareti di questi vasi dà luogo alla formazione di aneurismi migliari, che in seguito si rompono, dando luogo, a volte anche nei giovani, all'emorragia cerebrale (Simmond); secondo Bouchard e Charcot, anzi, questi aneurismi migliari, che si formano nelle piccole arteriole cerebrali e che conducono all'emorragia, rappresenterebbero gli esiti di una periarterite; si potrebbe quindi ammettere in questo caso, come nei casi di Rattone, questa periarterite come prodotta da bacilli tifosi, che avesse dato in seguito luogo alla formazione degli aneurismi e quindi all'emorragia. Oppure: l'emorragia cerebrale si sarebbe potuta avere, come le emorragie che si possono avere in altri organi, oltrechè per la degenerazione cellulo-adiposa delle pareti vasali, anche per l'alterata crasi sanguigna, per effetto delle tossine prodotte dal bacillo di Eberth, per cui verrebbero a prodursi delle emorragie analoghe a quelle che si hanno nello scorbutto. E a giustificazione di aver pensato che si sia potuto trattare di un fatto emorragico, si possono invocare alcune circostanze. Secondo alcuni nell'emorragia cerebrale non si hanno — come non si ebbero infatti nel nostro caso — convulsioni generali emiplegiche o monoplegiche, che di solito sogliono invece precedere nei processi embolici ed in quelli trombotici; ma è questo un indizio differenziale non tanto sicuro nè costante. Altra circostanza sarebbe la persistenza dei disturbi motori, che farebbe pensare ad una lesione a focolaio abbastanza estesa, per la produzione della quale si sarebbe dovuto avere un embolo di una notevole entità o parecchi emboli accostati l'uno all'altro in modo da occludere, e completamente, buon tratto dell'arteria silviana; altre circostanze ancora sarebbero la tendenza di questo focolaio a subire la metamorfosi connettiva ed il formarsi della degenerazione secondaria dei fasci piramidali, rivelata dalla sopravvenuta contrattura degli arti paralizzati, coll'aumento ed esagerazione dei riflessi tendinei.

Ma d'altro canto bisogna abbandonare quest'idea, per quanto allettante, perchè, se emorragia vi fosse stata nel cervello, molto facilmente se ne sarebbero dovute osservare in altri organi, prima, fra questi, la retina; ed invece non si è avuta traccia di emorragie nè della retina nè di altri organi; ed anche perchè nell'età infantile si sa che l'emorragia cerebrale è rarissima.

Eguale mente bisogna rinunciare ad ammettere un'emiplegia *sine materia*, una polinevrite, un processo meningitico o polioencefalitico, per le ragioni già addotte nella motivazione diagnostica.

La migliore e più verosimile interpretazione, dunque, per spiegare l'insorgenza della sindrome emiplegica nel nostro caso è quella di una embolia nel dominio della silviana di sinistra; e ciò per il modo rapido con cui è sopravvenuta, per il quasi repentino abbassarsi della temperatura dopo l'accidente, per la localizzazione prediletta dagli emboli, per tutto il corteo di sintomi che l'ha accompagnata e seguita; ed anche, un po', per la piaga da decubito al sacro, sapendosi la grande tendenza alla necrosi che ha la pelle nelle embolie (Eichhorst). Ma quale ne è stato il meccanismo di produzione?

Non si può invocare la teoria, già sopra ricordata, dell'Hayem, della formazione di trombi cardiaci, consecutivi all'intossicazione del miocardio, quale si nota nel periodo febbrile dell'infezione, e quindi del distacco di emboli,



giacchè i segni fisici del cuore, sia prima che dopo, furono insufficienti, poco apprezzabili e tali da non giustificare simile diagnosi. Nè si può pensare ad un trasporto embolico di materiale micotico, poichè, se così fosse stato, si sarebbe dovuto avere, come in tutti i casi in cui è stata ammessa questa spiegazione, la *restitutio ad integrum* appena cessata l'infezione e risolti tutti gli altri sintomi tossici.

Fu più naturale quindi pensare, come ha fatto il Ronchetti, all'esistenza di un'endocardite, della quale si poterono rilevare alcuni sintomi fisici, per quanto non completi nè perfettamente chiari e decisivi. Si sa appunto che il tifo addominale, sebbene non frequentemente, è una di quelle malattie infettive che si complica coll'endocardite. È vero che l'esame diligente e metodico del cuore della nostra paziente e l'ulteriore decorso della malattia non hanno permesso di rilevare lesioni endocarditiche di una certa entità; ma è anche risaputo che in ogni infezione l'endocardite può restare latente e rivelarsi soltanto per mezzo di un embolismo; non solo, ma fino a tanto che il processo endocarditico non interessa le valvole, ma resta limitato all'endocardio parietale (endocardite verrucosa), esso sfugge quasi del tutto al riconoscimento clinico o si manifesta solo con scarsi segni semeiologici; ed inoltre, anche se le vegetazioni fossero valvolari, se esse sono di recente formazione e quindi molli e cedevoli, disturbano relativamente poco il meccanismo valvolare e possono passare quasi inosservate.

Quindi, pur tenendo calcolo che l'endocardite è molto rara nella febbre tifoidea, ma non assolutamente impossibile e alquanto rara nella puerizia, malgrado gli scarsi segni fisici di endocardite nel nostro caso, la diagnosi che più si avvicina alla certezza è quella già formulata di endocardite nel corso di un tifo addominale con embolismo della silviana di sinistra.

\* \* \*

Con relativa maggior frequenza si riscontra invece l'insorgenza della semplice afasia, non accompagnata da emiplegia, nell'infezione tifosa, specialmente dell'infanzia. Ricordo qui questa forma per distinguerla subito dalla forma dei due nostri casi, quantunque con essa abbia molti punti di contatto, specie per la patogenesi, tanto da non potersi quasi ben definire dove finisce l'una e dove comincia l'altra forma: infatti i casi di Allaria, pur presentando assieme all'afasia emiparesi destra, ho creduto raggrupparli qui di seguito, anzichè coi casi precedenti.

Nel Trattato di Medicina di Gilbert e Thoinot è detto che l'afasia si mostra nella febbre tifoidea sotto due aspetti ben distinti. In un primo gruppo sta a rappresentare un semplice episodio dell'intero quadro clinico, che è quello di una lesione cerebrale a focolaio, come nei casi da noi illustrati. In un secondo gruppo invece l'afasia è isolata, senza accompagnamento di disturbi motori, transitoria e predomina soprattutto nell'età infantile. Di questa forma appunto mi occuperò qui di seguito.

I casi di afasia pura e semplice nel corso del tifo addominale, riferiti in questi ultimi anni, riguardano appunto quasi tutti bambini. Kühn raccolse dalla letteratura medica 28 osservazioni di afasia dopo il tifo addominale: in



25 si trattava di bambini. Una comunicazione di Bohn conferma questa predilezione dell'afasia per i bambini nella proporzione di 50 bambini contro 7 adulti. Chantemesse, nel suo Trattato di Medicina, parla dell'afasia che sopraggiunge nel corso di un'infezione tifoide o nel suo declinare, osservata soprattutto nei bambini. L'afasia in tali casi sarebbe completa, dura 12 o 15 giorni, raramente parecchie settimane e sparisce abitualmente senza lasciare tracce (Dieulafoy). Anche Méry afferma che l'afasia sopraggiunge bruscamente nel terzo settenario o più tardi nella convalescenza, scompare in capo a due o tre settimane, senza associarsi ad emiplegia. Ne registrarono casi: Eisenschritz in un bambino di 4 anni, venuto a morte ed in cui il reperto anatomico fu negativo; Raven in un ragazzo di 10 anni; Clarus in altro di 10 anni; Steffen in una bambina di 5 anni; Hahn in un ragazzo di 12 anni, oltre quelli citati da Curschmann.

Lopriore in una bambina di 10 anni affetta da tifo vide insorgere in 17<sup>a</sup> giornata di malattia, afasia senza emiplegia, nè emiparesi, nè altre paralisi: in seguito si ebbe guarigione del tifo normalmente e la parola ritornò dopo un mese e mezzo dacchè l'aveva perduta. Il Lopriore attribuì questa afasia passeggera ad una anemia meccanica dovuta ad un embolo, di piccole dimensioni, costituito da una colonia di bacilli eberthiani, che sia andato ad occludere soltanto uno dei cinque rami in cui si divide l'arteria cerebrale media o silviana, e precisamente la piccola arteriola del Broca che irrorava il centro omonimo, sede del linguaggio; mentre se l'embolo fosse stato più grosso avrebbe occluso la silviana con tutta la susseguente fenomenologia. Col cessare dell'infezione generale muoiono e si dissolvono anche i bacilli costituenti l'embolo, la circolazione si ripristina e la funzione si ristabilisce completa.

Il Colbertaldo ebbe ad osservare tre casi di afasia, durante una epidemia di tifo, in tre bambini, nel giro di pochi giorni (ciò che conferma ancora la prevalenza di questa complicazione nel tifo dei bambini), senza alcun sintomo di meningite, nè di emiplegia, nè di altre paralisi. Nella prima bambina, di 9 anni, si iniziò il ritorno della funzione in 13<sup>a</sup> giornata; nel secondo, di 6 anni e mezzo, in 24<sup>a</sup> giornata; nella terza, di 9 anni, in 25<sup>a</sup> giornata: tutte guarirono perfettamente senza presentare alcun reliquato ed in tempo relativamente breve. Si è avuto quindi da fare con una lesione centrale, funzionale, non organica; ed il Colbertaldo infatti, appoggiandosi all'autorità dello Chantemesse, opinò che « l'afasia fosse dovuta all'azione delle tossine tifose o dei loro prodotti sui centri della favella, sia per azione diretta del sangue, alterato nella sua crasi, sia per l'alterazione circolatoria avvenuta col tramite del sistema vasomotorio (crampi vasali e conseguenti ischemie o dilatazioni vasali con edema, stasi, ecc.), derivandone ad ogni modo un delicato disturbo di nutrizione della cellula cerebrale, capace poi di *restitutio ad integrum* ». Infatti col cessare dell'infezione, i microrganismi patogeni sono distrutti, le tossine sono eliminate e tutto ritorna alla norma.

In un caso di afasia tifosa, perfettamente guarito il Cati invocò per la patogenesi la teoria del Marchiafava, avanzata a proposito dei fenomeni nervosi che si osservano nei malarici, e cioè embolie e trombosi pigmentarie, fagocitarie e parassitarie determinanti rallentamento circolatorio, donde alterazioni più o meno gravi degli elementi nervosi.



Laureati ha pubblicato il caso di una sua bambina di 21 mesi, affetta da tifo complicato da afasia motoria, che si protrasse per più di 40 giorni dopo l'avvenuta guarigione e che egli giudicò di natura tossica.

In un caso osservato da Iraci, in una bambina di 4 anni, si ebbe la comparsa dell'afasia, senza alcuna paralisi, al 18° giorno di malattia, avendo preceduto segni di meningismo: lo stato generale lentamente si venne reintegrando e l'afasia scomparve in sesta settimana.

Allaria riportò due casi di ileotifo in bambini di 6 anni, complicati da afasia motoria, accompagnata da emiparesi spastica destra. In entrambi i casi si trattò di una forma transitoria di afasia e di paralisi, non sostenute da alterazioni anatomiche dei centri nervosi; ed infatti l'afasia scomparve rapidamente, mentre, come residuo dell'emiparesi, persistette a lungo soltanto una esagerazione dei riflessi tendinei del lato colpito. Dopo aver passato in rivista le varie ipotesi emesse dagli osservatori precedenti [da Vulpian (contrattura vasale riflessa con ischemia di centri nervosi), da Liebermeister (elevatezza della temperatura), da Buhl, Hoffmann, Grasset (iperemia attiva), da Zoppert (leggeri essudati circoscritti che non si osservano all'autopsia), da Kranhals (punteggiature emorragiche dovute ad emboli capillari micotici), da Pfuhl e da Walther (encefalite superficiale), da Hahn (edemi fugaci), da Guinon, Boulloche, Rendu, Gilles de la Tourette, Roger (isterismo)], l'Allaria interpreta questi fenomeni nervosi senza lesione anatomica — appoggiandosi ad analoghi esperimenti del Bozzolo sul virus pneumonico — come manifestazioni di irritazione dei centri nervosi provocata direttamente dalle tossine batteriche.

Il sangue porta le sostanze nocive generate dalla funzione dei germi, e queste sostanze si sono potute dimostrare negli emisferi cerebrali. Ora si sa che « basta talvolta che la cellula nervosa riceva un liquido nutritivo alterato, perchè essa si risenta e manifesti il suo patimento con sintomi insoliti. Così le meningiti, le mieliti, le neuriti, provocate dai microrganismi o dai loro prodotti, spiegano la maggior parte dei disturbi nervosi che accompagnano le infezioni. Accanto ai sintomi che corrispondono a lesioni apprezzabili, altre ve n'ha che sono il risultato di semplici impregnazioni, di semplici accidenti circolatori; l'anemia o la congestione di una circonvoluzione, in conseguenza dell'intervento di una tossina vaso-costrittrice o vaso-dilatatrice, darà luogo, secondo la circonvoluzione, ad alterazioni nel movimento, nella sensibilità, nella parola, nella intelligenza. Così si spiegano, in parte, quelle paralisi, quelle afasie transitorie che si presentano nel decorso della febbre tifoidea, del vaiuolo, della polmonite, ecc. » (A. Charrin).

Anche Morat, Arloing, Gley (citati nel Trattato di Patologia generale del Bouchard), in seguito ad assidue ricerche sulla vaso-motilità, hanno ammesso pienamente che le sostanze di origine bacillare influiscono sulla contrazione dei capillari; del qual fatto, del resto, la patologia ci fornisce una quantità di prove. Cessata la causa, col cessare dell'infezione e con l'assorbimento delle tossine, ritorna facilmente lo stato integrale della funzione.

Quanto alla frequenza dell'afasia nei bambini è da ritenere ch'essa prediliga l'età infantile per il fatto che nel bambino il cervello non ha raggiunto il suo completo sviluppo, specie il centro della parola, che solo a poco a poco



e gradatamente raggiunge la sua massima perfezione, e quindi rappresenterebbe come un *locus minoris resistentiae*, su cui in modo più spiccato si esplica l'azione paralizzante delle tossine.

\* \* \*

Concludendo si può dire che la sindrome emiplegica nel corso del tifo addominale, pur non escludendo in modo assoluto altre cause fra quelle precedentemente enumerate, è quasi sempre dovuta, in definitiva, ad un'arterite, la quale può considerarsi a volte come una causa, a volte come un effetto: è una causa quando si ha l'arterite primitiva o spontanea, dovuta alla migrazione di bacilli tifici o delle loro tossine, che vadano a provocare un processo infiammatorio delle pareti vasali, che si inizia dall'esterno con una periarterite e procede verso l'interno fino a formare un trombo oblitterante; è un effetto quando è invece consecutiva ad un embolo, di origine cardiaca o di natura micotica, che vada ad occludere la silviana di destra o di sinistra, provocando un'endoarterite. Nel primo caso si tratterà di coagulazioni trombotiche; nel secondo caso di coagulazioni emboliche. In entrambi i casi si può avere più o meno facilmente, più o meno prontamente la *restitutio ad integrum*, a seconda che l'arterite sia più o meno estesa, più o meno completa; e, salvo rari casi, il pronostico di questi accidenti del tifo addominale è benevolo *quoad vitam*, un po' più riservato *quoad functionem*.

Tale complicazione suole intervenire più di frequente nelle forme gravi della malattia, ma anche le forme leggere non ne vanno esenti; colpisce gli ammalati ordinariamente verso la fine dell'infezione o sul principio della convalescenza, ma si son dati dei casi in cui l'insorgenza è stata abbastanza precoce; e può intervenire tanto nelle infezioni date dal classico bacillo di Eberth, quanto in quelle date da paratifi A e B.

Invece l'afasia pura e semplice, che complica in modo transitorio il tifo dei bambini, riconosce quasi sempre come causa un'irritazione fugace dei centri nervosi, da parte dei bacilli e delle loro tossine, che si annulla e scompare coll'esaurirsi dell'infezione stessa.

\* \* \*

Ritengo da ultimo non inutile far notare che non sono da confondere i casi surriferiti colle paralisi post-tifiche: emiplegia, paraplegia, paralisi progressiva a tipo spinale, paralisi bulbare, paralisi diffusa, paralisi periferiche o paralisi strettamente sistematizzate, dovute a localizzazioni dell'agente infettivo o dei suoi prodotti sul sistema nervoso, analogamente a quanto avviene per le paralisi post-difteriche. Di quest'argomento si trova una bibliografia completa nella Memoria di Pitres e Vaillard nella *Revue de Médecine* del 1885.

E così pure non sono da confondere colla miocardite post-tifica, molto rara, che si presenta una o due settimane dopo la cessazione della febbre ed è seguita dalla trombosi del cuore e da embolismi. Ne ha pubblicato un caso Ferrio (*Miocardite post-tifica; trombosi del cuore; embolismi*, nel *Policlinico* (Supplem.), 22 maggio 1897) in una fanciulla di 13 anni, ricoverata nella Cli-



nica di Bozzolo, nella quale, dopo circa due mesi dalla fine dell'ileotifo, la morte sopravvenne per trombosi del cuore, cui seguì embolismo cerebrale.

Carimate, maggio 1918.

#### BIBLIOGRAFIA.

1. ACCORIMBONI. *Sulla etiologia di alcune complicazioni del tifo*. Riforma Medica di Napoli, n. 46, febbraio 1892.
2. ALLARIA. *Contributo allo studio delle complicazioni nervose dell'ileotifo nell'infanzia*. Gazzetta degli Ospedali, 7 gennaio 1906.
3. BARIÉ. *Revue de Médecine*, 1884 (citato da Rattone).
4. BUHL. *Zeitschr. für klin. Med.* (citato da Rattone).
5. CALCATERRA. *Sull'afasia transitoria nel decorso del tifo*. Rivista di Clinica Pediatrica, anno XVIII.
6. CATI. *Afasia motrice*. Riv. di Clin. Pediatr., aprile 1912.
7. CHANTEMESSE. *Traité de médecine*, publié sous la direction de Charcot, Bouchard, Brissaud. Paris, 1891.
8. CHARRIN A. *L'Infezione. Trattato di Patologia generale*, pubblicato sotto la direzione di Bouchard. Unione tip.-ed., Torino, 1896.
9. COLBERTALDO. *Dell'afasia nel corso della febbre tifoidea*. Gazzetta degli Ospedali, 1° giugno 1902.
10. DESCHAMPS. *De l'artérite aigüe dans le cours de la fièvre typhoïde*. Thèse de Paris, 1886.
11. DIEULAFOY. *Complicazioni nervose nelle malattie tifoidi*. Manuale di Patologia interna, vol. IV.
12. EICHHORST. *Trattato di Patologia e Terapia*. Soc. editr. libr., Milano, 1898.
13. FERRIO. *La diagnosi clinica delle malattie interne*. Un. tip.-ed., Torino.
14. GALLETTI. *Afasia ed emiparesi destra in un bambino nel corso della febbre tifoidea*. Gazzetta degli Ospedali, 1° agosto 1897.
15. HAYEM. *Archives de physiologie* (1869-70) (citato da Rattone).
16. Id. *Progrès médical*, 1875 (citato da Rattone).
17. HOFFMANN. Leipzig, 1869 (citato da Rattone).
18. IRACI. *L'afasia nella febbre tifoidea dei bambini*. Policlinico, 1916.
19. LAUREATI. *Contributo clinico allo studio dell'afasia nella febbre tifoide dell'infanzia*. Policlinico, 1916.
20. LÉGROUX. *Arterite cerebrale nel decorso di un paratifo A*. Presse médicale, 27 luglio 1916.
21. LOPRIORE. *L'afasia nella febbre tifoidea*. Gazzetta degli Ospedali, 5 gennaio 1899.
22. LUCATELLO. *Trattato Italiano di Patologia e Terapia med.*, vol. I.
23. MEYNERT. *Weiner méd., Jahrbücher* 1866 (citato da Rattone).
24. OSLER. *Emiplegia nella febbre tifoidea*. *Revue neurologique*, 1901.
25. RATTONE. *Dell'arterite tifosa*. Morgagni, 1887.
26. SÉREDEY et LEROY. *Disturbi della parola e della motilità in un convalescente di febbre tifoidea*. Soc. méd. des Hôpitaux, 6 dicembre 1900.
27. SOREL. *Union médicale*, 1883 (citato da Rattone).
28. STEDMANN. *N. 1 Méd. Journ.*, 1891. (Gazzetta degli Ospedali, n. 63, pag. 672).
29. THOINOT et RIBIERRE. *Nouveau traité de méd. et de thérap.*, publié sous la direction de Gilbert et Thoinot, vol. III.
30. VIDAL. *Un'osservazione di febbre tifoidea con emiplegia brachiale destra e afasia concomitante e transitoria e larga escara sacrale*. *Nouveau Montpellier méd.*, 27 novembre 1898.
31. VULPIAN. *Revue de Médecine*, 1884 (citato da Rattone).



# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

FONDATA DAL

**Prof. GUIDO BACCELLI**

## SOMMARIO.

- I. **Dott. Ermanno Mingazzini.** - *Contributo clinico ed anatomo-patologico allo studio dell'adiposi dolorosa.* — II. **Dott. Ilario Romanelli.** - *Le albuminurie non nefritiche.*

### I.

CLINICA DELLE MALATTIE NERVOSE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA.

Prof. G. MINGAZZINI, direttore.

## Contributo clinico ed anatomo-patologico allo studio dell'adiposi dolorosa

per il dott. ERMANNO MINGAZZINI.

Scopo della presente memoria è quello di portare un modesto contributo clinico e soprattutto anatomo-patologico allo studio dell'adiposi dolorosa, a proposito di un caso di Dercum familiare, con adenoma tiroideo, occorso in un luetico. I sintomi fondamentali del morbo di Dercum sono, come è noto: dolore e deposizione anormale di grasso nel sottocutaneo, cui si associano fenomeni secondari: astenia, disturbi psichici, trofici e vasomotori. Il primo caso fu descritto da Dercum nel 1888, dopo il quale vari autori portarono successivamente un contributo notevole alla malattia che porta il nome dell'autore che la descrisse. Nè mancarono lavori sintetici, destinati a riassumere le cognizioni acquisite su questa malattia. Tali le pubblicazioni di Giudiceandrea (1900), la tesi di Sellerin (1903) e nello stesso anno quella di Sainton e Ferraud, di Fumarola (1907). Lo studio fu ripreso da Graves e Cook, con particolare riguardo alle diagnosi (1909). Nel 1911 comparve uno dei migliori capitoli nella tesi di Poirier.

Malgrado un notevole materiale (circa 100 casi), non vi è affatto unità di concetto nell'etiologia della malattia. Piuttosto che ripetere cronologicamente la letteratura, mi è sembrato più opportuno, a scopo dimostrativo, ordinare brevemente i casi descritti secondo l'etiologia più evidente.

Scorrendo la letteratura, si nota innanzi tutto un certo legame tra la malattia di Dercum e l'alterazione della funzione tiroidea. Nel primo caso presentato da Dercum stesso nel 1888 — una donna di 48 anni — fu trovata, alla autopsia, una tiroide piccola, indurita, calcificata; furono trovate inoltre de-



generazioni dei fasci di Goll nella regione toracica, degenerazione colloide della tiroide e nevrite interstiziale dei filetti nervosi del connettivo sottocutaneo. Nel '92, altra autopsia con tiroide alquanto ipertrofica. Nel '98 uno dei quattro casi di Spiller migliorò con la cura tiroidea. Ciò accadde pure nel caso di Giudiceandrea (1900), ove la stricnina e le cure fisiche erano rimaste senza effetto. Nel 1902, il Roux comunicò un caso di una donna affetta da adiposi dolorosa e gozzo esoftalmico. La cura tiroidea giovò in una paziente di Oddo e Chassy (1902) e in quella di Pasquini. Un altro caso di associazione di Dercum con gozzo esoftalmico appartiene a Ghelfi (1904).

Fratti (1907) pubblicò un caso personale, nel quale erano notevoli l'esistenza di artalgie e sintomi basedoviani, a proposito dei quali l'autore emise l'ipotesi che il M. di Dercum fosse legato ad un distiroidismo.

La cura tiroidea giovò nel caso di Mac Mullan (1909) e assai più manifestamente in quella donna studiata da Stern (1910), in cui, insieme a cure fisiche, si ottenne in un anno e mezzo una diminuzione di 63 libbre inglesi di peso. Notevole è l'associarsi, in questo caso, del mixedema. Carlesse (1910), vide arrestare lo sviluppo delle masse adipose in una donna di 31 anni, con tiroide atrofica, mediante somministrazione di materiale tiroideo. Marchand e Nouet, che tennero in osservazione prolungata un'imbecille epilettica e ne poterono fare un'autopsia accurata, riscontrarono un vero e proprio adenoma tiroideo: sola lesione, cui potessero ascrivere la distrofia.

Frankenheimer (1907), paragonando l'adiposi all'acromegalia, ritenne le due malattie come due distrofie: una del tessuto osseo, l'altra del sottocutaneo; in altre parole, una tossiemia sotto l'influenza di disturbi glandolari.

Segni frusti di basedowismo, congiunti a quelli di insufficienza ovarica, erano concomitanti in un'imbecille epilettica, descritta da Truelle e Bésier (1911). In favore sempre della teoria tiroidea parlano altri casi ancora. La terapia tiroidea somministrata da Pierret e Duke (1912) in una donna di 54 anni, che dopo la menopausa era quasi raddoppiata di peso (da 65 a 118 kg.), portò passeggeri giovamenti.

Babes e Buia (1913) ritengono opportuno creare un *trait d'union* fra i lipomi multipli e la malattia di Dercum, descrivendo un caso occorso loro, in cui numerosi noduli simmetrici, indolori al principio, divennero più tardi dolenti. Claude e Sezary (1913) videro la miglioria di un malato affetto da adiposi legata alla somministrazione del medicamento tiroideo.

Sänger (1918) ottenne una miglioria notevolissima in una fanciulla di 21 anni, la quale presentava un aumento diffuso del sottocutaneo, dolente alla pressione e sviluppatosi lungo il dorso, la natica e la coscia sinistra, mediante la somministrazione di tavolette di tiroidina. In questo caso i disturbi psichici, vasomotori, ecc., mancavano. Un ammalato, studiato da Boschi (1918), presentava il lobo tiroideo destro alquanto ingrossato e un po' indurito.

Convieni insistere, però, sul fatto che alcuni autori e tra i più rispettabili, lo stesso Dercum, ritengono che l'etiologia dell'adiposità dolorosa sia da cercarsi in un disturbo organico e funzionale di un'altra delle ghiandole endocrine, cioè nell'ipofisi. Una degenerazione gliomatosa della pituitaria fu riscon-



trata infatti da Burr (1900) e da Dercum nel 1902. Ad un esame radiografico risultò che un proiettile si trovava in vicinanza dell'ipofisi in una fanciulla affetta da M. di Dercum di cui scrive (1903) Madelung, e questi riferisce alle probabili lesioni ipofisarie l'origine dell'adiposi dolorosa. Dello stesso parere, a proposito di un caso personale, è Fauebryc (1909).

Altri autori ascrivono ad una lesione dei testicoli la causa del Dercum. Infatti, Marinesco e Goldstein riferiscono di due casi: in uno dei quali ritrovarono un'alterazione dei testicoli criptorchici, oltre ad un'obesità; nell'altro, che il peso delle ovaie, normalmente di sei od otto grammi, era di due grammi. In ambedue si aveva a fare con un idrocefalo; quindi gli autori, piuttosto che pensare ad un'obesità di origine ipofisaria, ammettono che alterazioni dell'ipofisi fossero alla loro volta causa dei disturbi di glandole a secrezioni interne cui si potesse ascrivere la distrofia adiposa. Poirier, che ha fatto uno studio clinico dell'argomento nel 1910-911, giungeva alla conclusione come allora non si potesse ancora stabilire con sicurezza a quale delle glandole interne si dovesse ascrivere l'adiposi dolorosa, ma si associava a Dercum nell'ammettere come più probabile la causa in disturbi della pituitaria, considerando come secondarie le alterazioni nella tiroide. Importanti da questo punto di vista sono alcune osservazioni fatte da Labor (1916) su soldati. In uno di questi (34 anni) era presente un Dercum a forma nodulare generalizzata, escluse la faccia e le estremità; il testicolo destro era atrofico, scarsi i peli, diminuzione della potenza, senza altri sintomi della distrofia adiposo-genitale. Non struma; sella turcica, radiologicamente normale. L'esame del sangue dette risultati normali. L'esame di un lipoma dimostrò trattarsi di grasso normale. Notevole il fatto che la terapia ioidea migliorò leggermente i disturbi visivi dei quali era affetto il paziente, consistenti in una limitazione concentrica del campo visivo fino a 20°. L'A. pensa a un'affezione dell'ipofisi. Labor riferisce ancora di un soldato di 48 anni, in cui ad una emiparesi destra si era associato un edema diffuso di tutto il corpo, e che regredendo aveva lasciato dei noduli lipomatosi dolorosi alla pressione, non simmetrici. Non eosinofilia; campo visivo ridotto fino a 10°; sella turcica allargata con i processi clinoidei posteriori erosi. La terapia rimase infruttuosa. Invece la somministrazione di ipofisina portò giovamento soprattutto dei disturbi visivi, costituiti da neurite retrobulbare bilaterale. Questa, secondo Behr (1918), era legata a disturbi ipofisari, da cui era affetto un paziente con Dercum.

Ma esistono alcuni casi nella letteratura, e dei più importanti, perchè sostenuti da reperti anatomo-patologici, che dimostrano come le due lesioni ipofisarie e tiroidee sieno spesso concomitanti. Il reperto di un'autopsia fu pubblicato da Guillain e Alquier nel 1906. Il caso riguardava una donna di 37 anni, affetta da emiplegia spastica destra e da adiposi dolorosa con disturbi psichici. Furono trovate infiltrazioni grasse del tessuto cellulare e lesioni sclero-grassose del fegato, dei reni; ipertrofia notevole del corpo tiroideo con sclerosi sviluppatissima; ipertrofia anche notevole dell'ipofisi con sclerosi associata. Nel 1908 Price riferì l'autopsia di due casi: in uno furono trovate alterazioni flogistiche della tiroide, con aumento considerevole del connettivo di un lobo, mentre



l'altro presentava una ipertrofia compensatoria; inoltre, erano presenti un'alterazione, in parte flogistica, in parte neoplastica, dell'ipofisi, con ovaie sclerosate e neurite interstiziale e parenchimatosa dei filetti nervosi terminali. Nell'altra donna la tiroide era alquanto ingrossata e l'ipofisi presentava alterazioni simili a quelle del caso precedente.

Kerl (1914), riferendo in una donna di un'adiposi a forma nodulare generalizzata, eccezion fatta per le estremità, nota come per una lesione della tiroide parlassero i disturbi vasomotori e secretori (iperidrosi, dermatografismo), per quella dell'ipofisi una glicosuria.

Altri autori hanno invece voluto ricongiungere l'adiposità dolorosa ad un disturbo delle ghiandole sessuali. Spesso infatti è stato notato l'inizio dei sintomi nella menopausa e viceversa, come descrissero Heitz e Rénon (1900): la menopausa rendeva stazionari i sintomi di Dercum. Sicard e Roussy, descrissero in due donne un morbo di Dercum apparso in seguito ad ovariectomia. Anche a Bondet (1904) si presentò un quadro della adiposi dopo un intervento per lesioni annessuali. Haskovec pubblicò il caso di una donna di 62 anni, in cui i sintomi erano apparsi poco dopo la menopausa. Dupré e Giroux ne riferiscono un caso simile in una donna di 72 anni, e due altri ancora furono descritti da Crouzon e Nathan (1907) e da Punier (1907) in una donna imbecille ed epilettica. L'opoterapia tiroidea giovò nel caso di Bergeron (1908), nel quale il Dercum era comparso poco dopo una menopausa precoce (37 anni).

Anche in uno dei due casi presentati da Mac Mullan i sintomi della malattia divennero eccessivi all'epoca della menopausa. Fenard (1911), pur discutendo il valore dell'opoterapia tiroidea ammette l'origine glandolare sessuale, dopo aver sostenuto la necessità, d'altra parte già riconosciuta, di distinguere la forma rizomelica da quella nodulare, in due donne affette da Dercum. Sabatucci e Zanelli (1912), a loro volta, riferiscono di un Dercum comparso in seguito ad una ovariectomia bilaterale. Lo stesso Dercum (1911) riporta un caso di artropatie, comparso dopo una menopausa precoce, ed afferma essere certamente presenti segni di ipopituitarismo.

Ivanoff (1918), basandosi su dati della letteratura, a proposito di un caso personale, ritiene le alterazioni della tiroide secondarie a quelle delle ghiandole sessuali. I segni di una insufficienza ovarica erano presenti, secondo Babonneux e Spanowskj, in due donne affette, l'una da una forma nodulare, dalla rizomelica l'altra.

Alcuni hanno preteso ricercare la causa della malattia nei traumi. Tale evenienza è ricordata nel caso di Eshner (1896-98), di Roux e Vitaut (1900), di Marcon (1903) e in quello di Delucq, Vic Fezusac e Alaux (1904), e il caso di Paganelli, più oltre menzionato (1908).

Secondo altri autori, la causa dell'adiposi dolorosa va ricercata in sostanze tossiche o tossinfettive. Così, non manca nell'anamnesi la *lues*. La sifilide fu constatata nei sei casi, tutte donne, di Collins (1895). Talora vi è l'alcoolismo cronico. Tale è il caso della demenza alcoolica descritta da Deny e le Play (1905) e i casi di Salvatori, Rénon e Louste, e Ceconi.



Esistono pure numerosi casi nei quali o non è stato descritto, oppure non è stato possibile pensare o rintracciare qualsiasi etiologia. Tali sono il secondo caso presentato da Henrj, da lui denominato « distrofia mixedematosa », l'osservazione di Marlot e Gallois (1894), che fu il primo caso concernente un uomo; i casi di Ewad nel 1895, di Achard e Laubry, di Marinesco e di Norsa, di Alger, di Debove e di Feré (1900). Altre osservazioni sono quelle di Migliacci (1904), e di Fulconis che ebbe occasione di esaminare al tavolo anatomico una donna, senza trovarvi alcuna affezione che valesse a spiegare le cause dell'adiposi dolorosa.

Non vanno dimenticati, infine, alcuni casi, nei quali, essendosi trovate altre sindromi morbose associate all'adiposi dolorosa, si potrebbe trovare forse qualche altro fattore, che rischiari meglio l'oscuro elemento etiologico. Così nel 1902, Dercum pubblicò una rara complicazione della malattia, cioè, la presenza di artropatie. La sclerosi a piastre fu una lesione concomitante in una paziente di Kaplan e Federow.

Nel 1904, scrissero sull'argomento Debove e Houée, Pennato, il quale ultimo sostenne come parte integrante dell'adiposi dolorosa, alcune distrofie ossee osservate in un caso. Miquel ravvicinava il Dercum alla lipomatosi dolorosa simmetrica.

Tutto il corteo di sintomi dolorosi, la debolezza fisica e l'indebolimento mentale precedettero l'infiltrazione grassa cospicua delle estremità in una donna, di cui riferisce Mac-Mullan (1910). Rouge de Foursac e Pascal descrissero un caso in cui coesisteva col Dercum una sindrome di demenza precoce. Infine Götz (1915) riferisce di un caso tipico con manifestazioni paranoide. In un caso si riscontrò pure sclerosi laterale amiotrofica (Dercum, 1908) ed in un altro siringomielia dovuta ad ematomielia traumatica (Paganelli, 1908).

Se le precedenti malattie, testè ricordate (sclerosi multipla, *sclerosi later. amyotrophica*, artropatie, stati paranoici), accompagnassero incidentalmente l'*adiposis dolorosa*, o avessero con la medesima un rapporto qualsiasi, è difficile giudicare, allo stato attuale delle nostre conoscenze, ancora assai incomplete, sulla patogenesi della sindrome in questione.

Una sola volta è stato riportato nella letteratura un caso di Dercum familiare (madre e figlia): ne parlò brevemente Carrol (1910). Che la malattia possa assumere un decorso assai lungo (28 anni) è stato dimostrato da Hallopeau e François Dainville (1914), i quali, rigettano ad ogni modo un'origine parassitaria.

Non mi pare, quindi, privo di interesse descrivere il caso presente, ove era manifesta l'alterazione della tiroide.

P... F..., di anni 29, cameriere. Nessuna eredità patologica. L'infermo dice di essere stato sempre bene nella sua fanciullezza e gioventù. Nega lues. Ha contratto altre malattie veneree (blenorragia, ulceri). Nel 1911, per dispiaceri, tentò di suicidarsi con un rasoio. Da quattro anni a questa parte ha notato al collo, specie nella parte laterale destra, una tumefazione grande quanto un uovo di gallina. Questo tumore in questi ultimi tempi è andato sempre più crescendo; (il P... se n'è accorto per il fatto che era costretto ad allargare i colletti delle camicie). Col crescere del medesimo il carattere dell'in-



fermo si è andato sempre più modificando, nel senso che è divenuto più irascibile ed irrequieto, di quanto non fosse stato prima. L'infermo si è accorto inoltre che da un paio di anni a questa parte la voce gli si è velata, sì che ora è diventato afono. Aggiunge che da quattro mesi ha visto nascere, uno dopo l'altro, dei tumoretti sull'avambraccio e sugli arti inferiori, tumoretti che hanno grandezza varia da un cece ad una noce, e che gli producono dolore anche quando gli son toccati.

*Esame obbiettivo.* — Condizioni generali buone, sviluppo scheletrico regolare. Scarso pannicolo adiposo. Colorito roseo della pelle e mucose visibili; radi capelli al capo. Il collo è notevolmente aumentato di volume nella sua parte sottoioidea, specie a destra, ove si nota una tumefazione ovalare, disposta obliquamente, grande quanto un grosso limone. La pelle che lo ricopre è di aspetto e colorito normale. Sulla tumefazione decorre la vena giugulare esterna che si gonfia quando l'infermo fa degli sforzi; del resto non si nota uno sviluppo del reticolo venoso. Nei movimenti di deglutizione, questo tumore si solleva insieme col laringe, che nella sua parte inferiore colla trachea è leggermente spostato verso sinistra. Con la palpazione si constata che il tumore ha i margini relativamente distinti, meno quello esterno che si perde sotto lo sterno-cleido-mastoideo sollevato posteriormente: il margine mediale si arresta sulla linea mediana, quello inferiore è percettibile dietro la clavicola, il superiore arriva all'osso ioide. Il tumore è posto obliquamente col suo maggiore asse; non si riduce di volume, e diviene più appariscente, se il paziente trattiene il respiro. Esistono varie cicatrici ipertrofiche all'addome e agli avambracci (segni del tentato suicidio), disposte parallelamente tra loro e regolari.

Sulla faccia anteriore degli avambracci, specie verso la parte flessoria e dal lato ulnare, si notano tumoretti, disposti in serie, di varia grandezza, da un pisello ad una nocella. Sono disposti in ambo gli arti in modo quasi simmetrico. La superficie dei medesimi è regolare. I noduli, dolenti al tatto, sono scorrevoli per quanto è possibile, nel sottocutaneo ove sono nati; si spostano, cioè, sulla aponeurosi superficiale degli arti; la pelle che li ricopre è di aspetto normale e su qualcuno di essi si può sollevare in pliche. Tumoretti simili nei loro caratteri, ma più piccoli di quelli degli arti superiori, si notano sugli arti inferiori, specialmente verso la faccia anteriore della coscia (parte mediana).

Mancano 15 denti; lingua umida. Torace ben conformato.

Cuore: toni normali, ictus della punta non visibile; punta al 5° spazio, all'interno della mammillare; il cuore non è ingrandito; non si notano pulsazioni al giugulo.

Addome pianeggiante, trattabile e indolente alla pressione. La milza si palpa un dito sotto l'arcata costale. Fegato, nei limiti normali.

Polso: regolare, di media ampiezza.

Micropolioadenopatia inguinale. Grandole epitrocleari palpabili.

Esame del sistema nervoso: Oculomozione normale. Nulla a carico dei movimenti del VII e XII. Normali i movimenti attivi e passivi degli arti superiori e inferiori. Nell'andatura, non si notano disturbi di sorta. Dinamometro: D.=30, 35, 42; S.=40, 32, 42.

Riflessi rotulei e achillei vivi d'ambo i lati. Vivacissimi gli addominali e gli epigastrici. Assenti il masseterino. Lieve anisocoria; i riflessi iridei, alla luce e all'accomodazione, presenti; così pure il corneale e il congiuntivale.

Ogni specie di sensibilità è ben conservata anche sui noduli lipomatosi. La pressione dei tronchi nervosi non è dolorosa.

L'esame radiografico per la sella turcica è normale. R. Wassermann nel sangue è positiva.

Urina: quantità 350 cmc.; colorito, giallo chiaro; aspetto, limpido; reazione, acida; peso specifico, 1020 a 15°; albumina e zucchero assente; indacano assente; urea, 16.25%; fosfati e cloruri, normali.

Il P. non presenta disturbi della percezione, nè dell'attenzione; è bene orientato rispetto al luogo e al tempo.



Entrato all'ospedale, per liberarsi del tumore tiroideo, è sottoposto alla operazione.

Operazione (prof. Alessandri: 18 giugno 1917): Anestesia stovainica 1 %, lungo il margine interno dello sternocleido-mastoideo di destra. Incisione lungo il margine interno di questo muscolo di circa 8 cm. e dei muscoli sternotiroideo e tiroioideo. Enucleazione della massa tiroidea destra formata di due lobi grandi quanto due piccoli aranci, uno superiore, l'altro inferiore che si affonda sotto lo sterno. Legatura in massa del peduncolo superiore, poi dell'inferiore. Tamponamento del cavo residuale e sutura dei muscoli coi punti di catgut.

Decorso post-operatorio normale.

*Status* (27 giugno 1917): La ferita è quasi completamente rimarginata. Lo stato generale invariato. La voce che immediatamente dopo l'operazione si era fortemente fatta afona, è rimasta tale. Debolezza alle gambe, palpitazione, cefalea.

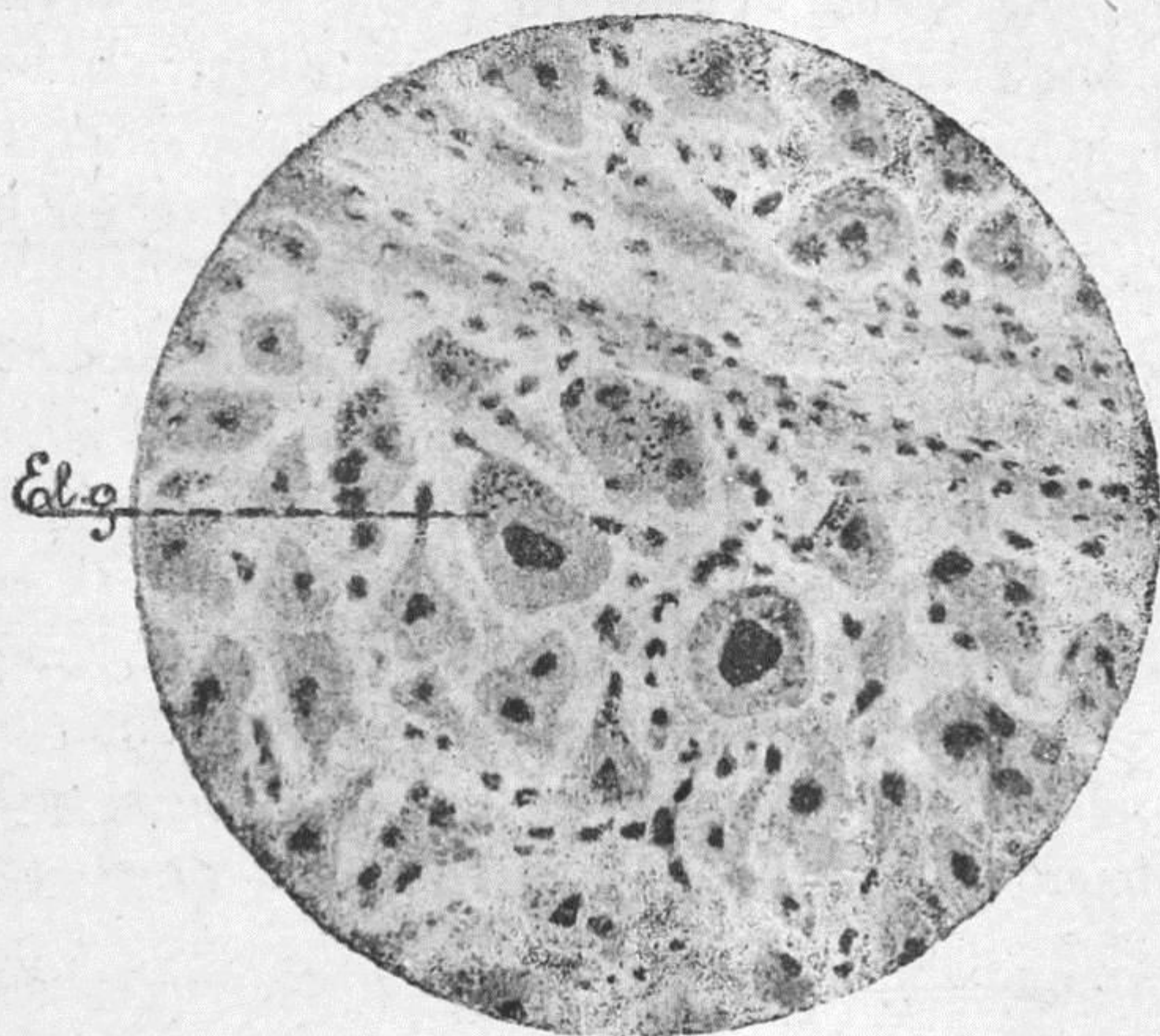


Fig. 1. — Ingr. con obb. 5, ocul. 4, comp. Koristka  
Sono visibili cellule giganti e altre più piccole, con granuli cromaffini. Evidente è anche un vaso, alla periferia del preparato, a pareti sottili.

*Status* (10 luglio 1917): Condizioni generali migliorate. È tornato l'appetito. È cessato il senso di nausea. La voce è anch'essa migliorata. I lipomi sono dolenti solo alla pressione, non spontaneamente.

*Status* (30 gennaio 1918): Le condizioni generali sono ottime. La voce è ancora leggermente afona. L'appetito è conservato e le forze sono buone. I noduli sono meno dolorosi alla pressione e non sono nè aumentati di numero, nè di dimensione. Minori sono i dolori spontanei. Il dolore provocato è più dello spontaneo.

Vengono praticate sezioni di un pezzo del tumore tiroideo. Si trova che una gran parte ripete la struttura della tiroide embrionaria (lumi ancora chiusi). Si vedono anche cellule a carattere epiteliale, a forma tendente al cubico, con nucleo rotondo od ovale e protoplasma con granuli giallastri (a carattere cromaffino); sono disposte in gruppi di 3-4 elementi separati da spazi lacunari, i quali, in alcuni punti, sono evidentemente segnati da un rivestimento endoteliale. Per la loro struttura, queste cellule si possono rassomigliare a quelle dei tumori delle paratiroidi già descritte da Kocher, Getzowa e Alessandri: ma ne differiscono appunto per il polimorfismo cellulare e per il contenuto di sostanza cromofila. Si trovano pure qua e là alcuni elementi giganti (Elg, fig. 1).



I vasi non sono eccessivamente numerosi, ma sono assai ampî. Di nervi non v'è traccia.

È stata eseguita anche la biopsia di un lipoma, a proposito del quale è bene riportare i precedenti risultati di Dercum e di Mazio.

Dercum riscontrò in uno dei lipomi praticato nel primo caso: presenza di tessuto connettivo embrionale, con grandi cellule finissime a grossi nuclei mescolate, a cellule adipose, non tutte completamente metamorfosate: in altre zone, trovavasi uno stadio di metamorfosi lipomatosa ancora più avanzata, cioè un connettivo reticolare con elementi vasali e cellule contenenti nelle sue aree adipe normale.

Nel caso di Mazio, invece, i blocchetti di adipe apparivano formati da accumuli numerosi di cellule grasse di grandezza non diversa della normale; i sepiamenti connettivali erano scarsi e sottili; eravi una relativa abbondanza di grossi vasi (vene e arterie); le vene in alcuni punti apparivano dilatate e tortuose.

Nel mio caso testè descritto ho asportato facilmente un lipoma dell'avambraccio, in cui ho riscontrato quanto segue.

All'esame macroscopico piccolo lipoma, della grandezza di due centesimi di colore giallo-oro, rivestito di una capsula propria. Le sezioni al microscopio fanno scorgere numerose cellule di grasso, che non differiscono in nulla da quelle comuni; all'esame vi è una capsula fibrosa connettivale. Il tumoretto è pieno di vasi a pareti sottili, i quali lo percorrono in vari sensi, sostenuti da tratti connettivali e fini. Non c'è traccia di connettivo embrionario: ma, una certa ricchezza nei vasi, non tale da giustificare l'ipotesi che si potesse ascrivere al loro stato di riempimento il mutamento di volume dei tumoretti.

*Epicrisi.* — Riassumendo: si tratta di un giovane, nel quale, nel decorso di un adenoma tiroideo, sono comparsi dei noduli di grasso dolenti spontaneamente e alla pressione, nel sottocutaneo, associati ad una leggera astenia, una facile esauribilità e irritabilità, con tendenza allo stato depressivo. Dopo un atto operativo demolitore (tiroidectomia) questi sintomi si sono notevolmente attenuati.

Il mio caso si riferisce ad un uomo: evenienza assai meno frequente che nella donna. Anzi, ho creduto opportuno raggruppare in una tabella i diversi casi di Dercum sin'oggi descritti, in varie colonne, a seconda l'etiologia e suddividendoli secondo il sesso.

	Ovaie e testicolo	Ipofisi	Tiroide	Tiroide + ipofisi	Senza causa apprezzabile	Totale
Uomini . .	1 (?)	4	2	3	11	21 (circa)
Donne . . .	5	5	19	—	70	100 ( „ )

Risulta evidente dalla tabella la sensibile sproporzione tra uomini e donne: si può dire che vi sia tra quelli e queste un rapporto 1:5. Van Norden calcola invece la proporzione da 1 a 6. La tabella poi insegna come nella donna la proporzione in cui la tiroide è alterata è assai più frequente che negli uomini. Nè



va trascurato il fatto che nel caso presente si tratta di un giovane, mentre generalmente si ha a che fare con persone di età piuttosto avanzata. Non è stato possibile esaminare il fratello e la madre del paziente, che, a suo detto, soffrono dello stesso morbo. Di casi di Dercum familiari ne esiste un solo caso (quello di Carrel). Ciò sarebbe in contrasto con l'ipotesi forse troppo assoluta di Debove, il quale, dall'assenza del carattere ereditario, distinguerebbe l'adiposi dolorosa dell'obesità comune costituzionale.

Facile è l'escludere in questo caso l'obesità volgare da un'obesità parziale, perchè la forma del caso presente è nodulare, laddove il grasso negli obesi è diffuso o è disposto a tipo prevalentemente segmentario. Del pari non può entrare in discussione della diagnosi la possibilità di un miodema o di un'elefantiasi, dato sempre il carattere così limitato degli accumuli dell'adipe. È facile anche escludere l'ipotesi di una lipomatosi diffusa simmetrica dolorosa semplice per il fatto che nel paziente, benchè limitati, erano evidenti i sintomi concomitanti del Dercum. L'astenia, sia pure poco pronunciata, la caduta precoce dei capelli, la comparsa dei tumoretti dopo l'ingrossamento della tiroide, e l'arresto di essi dopo l'asportazione della medesima, rendono poco probabile l'ipotesi di una lipomatosi non dolorosa.

Non v'è dubbio, adunque, trattarsi di un Dercum, e precisamente di una forma « nodulare parziale », attenendosi alla tabella proposta da Fumarola, la quale del resto non è che quella di Mazio, modificata. Per comodo del lettore, la riporto qui sotto:

A - Forma nodulare . . . . .	{	tipo generalizzato
		» parziale
B - Forma piana (o diffusa) . . . . .	{	tipo generalizzato
		» prevalentemente segmentario
		» esclusivamente segmentario
C - Forma mista (nodulare e piana) . . . . .	{	tipo generalizzato
		» parziale

È interessante notare come pure essendo il paziente affetto da una *lues* (dolor di testa prevalentemente serotino e Wassermann positiva), la sifilide non abbia valore in questo caso, almeno patogenetico, poichè la miglìoria del morbo non è dipesa da una cura antiluetica che il paziente fino alla data dell'ultimo *status* non ha praticato. Anche la radiografia della sella turcica è risultata normale; una lesione, quindi, della pituitaria, se non da escludersi, è almeno poco probabile.

Non rimane ora che ricercare quali siano i veri rapporti che corrono tra le alterazioni della tiroide e delle altre glandole endocrine e il Dercum. Dobbiamo subito osservare come malgrado una casistica oramai piuttosto considerevole, non vi sia affatto unità di concetto etiologico e anatomico, soprattutto per la scarsezza dei reperti istologici. Accennerò brevemente alle teorie emesse dai principali autori, notando come la maggior parte di esse non soddisfino per la loro unilateralità, e soprattutto per il fatto che non si comprende facilmente come un'affezione di un organo (tiroide, ipofisi, ecc.), possa dar luo-



go a due malattie distinte, o come due affezioni diverse siano la causa di una stessa malattia. Si pensò dapprima che l'*adiposis dolorosa* fosse legata a disturbi della tiroide, ma questa teoria fu poi variamente combattuta; in questi ultimi tempi però gran parte della letteratura parla in suo favore. Soprattutto quello che colpisce è l'efficacia della cura tiroidea che portò quasi sempre gran giovamento (Giudiceandrea, Stern, Mac-Mullan, Pierret, Duhot, ecc.); nè deve dimenticarsi che il maggior numero dei casi, nei quali un'etiologia è stata dimostrata clinicamente e anatomicamente, concerne appunto quelli riguardanti la tiroide (autopsie di Dercum, Price, Marchand).

Egualemente numerose, però, sono le lesioni dell'ipofisi (autopsie di Dercum, Burr, Madelung), ma l'associazione e la rassomiglianza con l'acromegalia non confortano troppo questa ipotesi, a favore della quale si sono schierati vari autori (Dercum, Madelung, Faubry, Fumarola). Boschi (1908), a proposito di un morbo di Dercum apparso in un ufficiale, ritiene dovuta la malattia, ad un disturbo dell'ipofisi, messo in evidenza da un inadeguato cimento funzionale dell'individuo. Lo stesso si può ripetere (ma con più riservatezza) della teoria ovarica, data l'influenza della menopausa sul decorso della malattia. In questo caso non si sostiene l'anatomia patologica, ed è ovvio ricordare il numero stragrande di annessectomie non seguite da malattia di Dercum.

Altri autori sostengono, data la coesistenza di disturbi psichici, la teoria nervosa a manifestazioni distrofiche, in cui, all'isteria e all'epilessia si associerebbe un'adiposi comune la quale perciò, insieme ai disturbi glandolari endocrini, sarebbe l'effetto di uno squilibrio costituzionale del sistema nervoso (Féré, Kaplan e Fedorow).

Altri (Cecconi) contrappongono la teoria neuritica ritenendo la malattia dovuta a polineurite rudimentaria (Peterson) tossica o tossinfettiva. Ciò si accorderebbe con quei casi nei quali vi sono i dolori e i fenomeni simmetrici da una parte e dall'altra la concomitanza della *lues* o dell'alcoolismo.

In qualche caso si è riscontrata (Paganelli) perfino una siringomielia traumatica, ciò che fece sorgere la teoria così detta midollare (Silvestrini). Avendo poi l'opoterapia surrenale avuto ragione di una notevole astenia, ma non dei lipomi dei quali era affetta una paziente, il Pellegrini sostenne perfino la teoria di un iposurrenalismo.

Da molti autori alla teoria nervosa è stata nuovamente contrapposta quella glandolare, ma con vedute più ampie. Il Siciliano insiste in una sindrome pluriglandolare a predominio ipofisario, potendosi trovare parecchi sintomi (astenia, ipotensione vasale, infantilismo psichico e sessuale), anche nell'alterazione dell'ipofisi. Ma l'ipofisi, che in alcuni casi è stata trovata iperplastica (Alqui e Guillain); in altri due invece era completamente distrutta.

Il Pende finalmente emette la teoria endocrino-simpatica; cioè si tratterebbe di una sindrome nervoso-glandolare, di un'alterazione dell'apparato endocrino simpatico, al quale è legato l'equilibrio del trofismo dei vari tessuti organici; ond'egli propone la denominazione di distrofia endocrino-simpatica. Così compresa la teoria patogenetica del Dercum ci soddisfa nella maggior parte dei casi. D'altra parte ci rammarica constatare come ci sfugga una



solida base analitica. In realtà, per quanto lo stesso Pende riconosca come nulla ci autorizzi ancora ad accusar questa oppure quella glandola, è notevole il fatto come alla concezione teorica corrisponda anche quella anatomo-patologica, quando si consideri che gran parte delle autopsie hanno dato per risultato un'affezione sia della pituitaria che della tiroide, costituendo così un punto di passaggio ai reperti con lesione di una sola delle due glandole. In questi ultimi tempi le ricerche sugli ammalati, sempre più complete, tendono appunto, come si è visto, a consolidare il concetto che la sindrome dell'adiposi dolorosa riconosca la sua patogenesi nella affezione di uno o più organi endocrini. Anche il risultato dell'esame del caso presente e del miglioramento ottenuto mediante la parziale tiroidectomia, tende per lo meno a dimostrare l'importanza dell'alterazione della tiroide nella genesi della malattia di Dercum.

Come l'etiologia clinica, così anche l'istopatologia dell'adiposi dolorosa rimane tuttora alquanto oscura, ma le ricerche venture più complete, di più pezzi dei vari organi, coopereranno a far scomparire l'incertezza. Nel caso presente, ad esempio, si sono trovate solo in una zona limitata quelle cellule a carattere cromaffino, nell'alterata secrezione delle quali potrebbe anche risiedere una delle concause del morbo.

#### BIBLIOGRAFIA.

- DERCUM. Univers. med. Magaz., 1888. — HENRY. Amer. J. of the medical Sciences, 1892. — MARLOT et GALLOIS. *Adipose local. d'orig. trophonevralgique*. Bourgogne méd., 1894-95, p. 44. — COLLINS. *A text book of nervous diseases*. Philadelphia, 1895. — ESHNER. The J. of the American Association, nov. 1898. — EWALD. Berl. klin. Woch., jan. 1895. — ESHNER. Philadelphia med. J., 1896, e J. of the amer. Assoc., 1898. — SPILLER. Medical News, febbraio 1898. — FÉRÉ. *Adipose douloureuse*. Méd. Mod., décembre 1898, e Revue Méd., août 1891. — HALE WHITE. *A case of adiposis dol.* British med. Journal, 1899. — DERCUM. *Autopsy in a case of adiposis dolorosa, etc.* J. of nervous Disease, avril 1900. — GIUDICEANDREA. *Adiposis dolorosa*. Riv. di Patol. nerv., luglio 1900, f. 7°. — LAUNOIS et BEUSAUDE. Nouv. Icon. de la Salpêtrière, 1900, n. 1, 2 e 3. Id. Id. *Adeno-lipomatose sym.* Presse méd., juin 1898, e R. Neurol. 1901, n. 253. — BURR. *A case of adiposis dolorosa copy.* The J. of nervous dis., New York, 1900, XXVII, p. 519. — KARPINSKI. *Adipose douloureuse comme nutrition*. Rec. de travaux psych. et neurolog., Pétersbourg, tome II, p. 513-532. — ALGER. *A case of adiposis dolorosa*. Med. News, 19 january 1901. — DEBOVE. *L'adipose doul.* Presse Méd., n. 57, 1901. — ACHARD et LAUBRY. *Adipose douloureuse*. Soc. de Neur. de Paris, séance de jeudi 18 avril 1901. — Id. Id. *Forme légère de l'adipose douloureuse*. Soc. de Neur. de Paris, 6 juin 1901. — SIMIONESCO. *Adipose douloureuse*. Soc. de Neur. de Paris, 6 juin 1901. — RÉNON et HEITZ. *Adipose doul.* Soc. de Neur. de Paris, 4 juillet 1901. — ROUX et VITAUT. *Maladie de Dercum*. Rev. Neur., 1901, p. 881. — NORSI. *Adiposis dolorosa*. Rivista crit. di Clin. med. Firenze, 22 giugno 1901. — CARDUCCI. Il Policlinico, Sezione Partica, 1901. — BORDONI. *Riforma medica*, 1901. — GIUDICEANDREA. *Rapporti clinici e patogenetici tra la sindrome di Dercum, ecc.* Policlinico, 7 febr. 1902. — MANCINI. *Adiposi dolorosa*. Policlinico, Sez. prat., 1900-1901, p. 1354. — VITAUT. *Maladie de Dercum*. Thèse de Lyon, 1901. — PAPI. *Adiposi dolorosa*. Gazz. degli Ospedali, n. 24, 9 marzo 1902 p. 228. — ROUX. *Maladie de Dercum*. Soc. de Neur. de Paris,



9 janvier 1902, e Rev. Neur., janv. 1902. — KAPLAN et FEDOROW. *Adipose douloureuse*. Revue (russe) de méd., 1902, n. 6, p. 471-487. — DERCUM. *Un cas d'adipose douloureuse, etc.* Philadelphia med. J., 2 dic. 1902. — DERCUM et MAC CARTHY. *Autopsie in a case of adiposis dolorosa*. J. of the med. science, decembre 1902. — BOCHROCH. *Adiposis dolorosa*. Amér. J. of med. science, 1902, p. 569. — ODDO et CHASSY. *Adipose douloureuse, etc.* Soc. de Neur. de Paris, 9 janvier 1902. — PASQUINI. *Un caso di adiposi dolorosa*. Gazz. degli Osped., marzo 1902. — SALVATORI. *Un caso di adiposi dolorosa*. Il Policlinico, 1902. — STRÜBING. *Ueber « Adipositas dolorosa », etc.* Arch. f. Dermathol. und Siphil., 1902, Bd. LIX. — RUDINGER. W. k. W., 1903, p. 113. — ROBERTS. *A case of adiposis dolorosa*. Philadelphia med. Journal, avril 1902, p. 761. — RÉNON et LOUSTE. *Un cas d'adipose doulour*. Bulletin de la Soc. méd. des hôpit., 1902, p. 1130. — JOHNSON. *Adiposis dolorosa*. Ind. med. Rec. Calcutta, 1902. — BALLET. *L'adipose douloureuse*. Presse méd., n. 28, 1903. — WEISS. *Ueber adiposis dolorosa*. Wien. klin. W. — CHEINISSE. *L'identité de la lypomatose, etc.* Semaine méd., n. 27, 1903. — DENY et LE PLAY. *Adipose sous-cutanée symétrique, etc.* Nouv. Icon. de la Salpêtrière, n. 5, 1903. — BILLINGS. *Adiposis dolorosa*. Chicago méd. rec., 1903. — DE RENZI LIPOURI. *Adiposi dolorosa*. Gazzetta degli Ospedali, 15 febb. 1903, p. 215. — CECCHINI. *Una sindrome simile a quella descritta da Dercum*. — SELLERIN. *Contrib. à l'étude de l'adipose doul.* Thèse de Paris, n. 227, 1903. — GORDINIER. *Adiposis dolorosa, etc.* Vermout med. month., 1903, p. 103. — SAINTON et FERRAUD. *L'adipose douloureuse, etc.* Gazette des hôp., n. 96, p. 957, 22 août 1903. — GUDJOHSEN. *Et filfaelde of adiposis dolorosa, etc.* Hosp. tid Kobenh., 1903. — MARCOU. *L'adipose douloureuse*. Arch. gén. de Méd., 1903, p. 1737, n. 28. — DEBOVE. *L'adipose douloureuse*. Arch. gén. de Méd., 1903, p. 3156. — SILVESTRINI. *Studio clinico di un caso di adiposi dolorosa, etc.* Boll. della Società Eust., Camerino, 1<sup>o</sup> giugno 1903. — MINELLI. *L'adiposi dolorosa*. Gazz. med. ital., anno LIV, n. 49, p. 481. — DIDE et LEBORGNE. *Un cas de maladie de Dercum*. Soc. Neur., décembre 1903. — VALDÈS ANCIANO. *Adipose douloureuse*. Rivista med. cubana, tome III, n. 5, p. 287-297, nov. 1903. — RISQUEZ. *Un caso di « adiposi dolorosa »*. Rev. la oto-rino-laryng España, 1903, p. 328. — SICARD et ROUSSY. *Deux cas d'adipose douloureuse*. Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, 22 octob. 1903, p. 1068-1075. — THIMM. *Adipositas dolorosa*, Hamburg, 1903. — RAYMOND et GUILLAIN. *Un cas d'adipose douloureuse*. Soc. de Neurol. de Paris, 2 juin 1904. — HOUÉE. *Maladie de Dercum*. Thèse de Paris, 1904. — PENNATO. *Malattia di Dercum*. Riforma medica, a. XX, n. 5, p. 115, 3 febr. 1904. — LE NOIR. *Un cas de mal. de Dercum*. Soc. de l'Internat des hôp. de Paris, 28 juin 1904. — PIC. Communication à la Soc. des sciences méd. de Lyon. 16 nov. 1904. — MIGLIACCI. *La malattia di Dercum*. Gazz. degli Ospedali, 23 ott. 1904, p. 345. — FULCONIS. *Maladie de Dercum*. Thèse de Lyon, 1904. — GHELFI. *Sindrome di Dercum*. Bollett. delle Cliniche, anno XXI, n. 9, p. 389-399, a. 1904, sett. — BONDET. *Lypomatose symétrique*. Bull. méd., 17 sett. 1904, n. 74, p. 817. — DELUCQ et ALAUX. *Adipose douloureuse*. Presse méd., 17 sett. 1904, n. 75, p. 594. — MIQUEL. *De la valeur nosol. de la mal. de Dercum*. Thèse de Paris, juillet 1904. — MAZIO. *Studio clinico su di un caso di adiposi dolorosa*. Ann. dell'Istituto psich. della R. Univ. di Roma, vol. III, fasc. II, p. 245-265, 1904. — FRESSINEAU. *Contrib. à l'étude de l'adipose doul.* Thèse de Bordeaux, 1904-1905, n. 93. — AIEVOLI. *Sui rapporti etiologici, ecc.* Il Morgagni, a. XLVII, n. 8, p. 457-476, e n. 9, p. 558-580, 1905. — GASNE et MENARD. *Un cas Adipose douloureuse*. Gaz. med. de Nantes, 9 juin 1906, p. 444. — LE MEIGNEN — PELLEGRINI. Clinica medica ital., 1905. — HASKOVEC. *Adipose douloureuse*. Soc. de Neur. de Paris, 8 nov. 1906, e Rev. Neur., 1906, p. 1101. — TAYLOR et LUCE. *Un cas d'adipose doul.* Boston méd. Journ., 15 févr. 1906. — LE MEIGNEN. *Adipose douloureuse*. Gaz. méd. de Nantes, 9 juin 1906, p. 444. — LE MEIGNEN



et LEVESQUE. *Un cas de maladie de Dercum*. Bull. méd., a. XX, n. 33, p. 380, 28 avril 1906, e Rev. Neur., 1906, p. 734. — DUPRÉ et GIROUX. *Adipose doulour*. Soc. Neur. de Paris, 8 nov. 1906, e Rev. Neur., 1906, p. 1089. — PRICE. *Un cas d'adipose douloureuse*. Philadelphia Neurol. Soc., 23 oct. 1906. — HALLOPEAU et BONDET. *Sur une variété lipomatose de la mal. de Dercum*. Société franç. de dermatol., 6 déc. 1906, Ann., p. 1065. — SÉZARY. *Quatre cas d'adipose doulour*. Rev. de méd., a. XXVII, n. 1, p. 59-69, premier janvier 1907. — GUILLAIN et ALQUIER. *Étude anatomo-patol. d'un cas de mal. de Dercum*. Arch. de méd. exp., n. 5, p. 680-687, sept. 1906, e Rev. Neur., 1907, p. 119. — JOFFRE. *L'adipose doul., etc.* Thèse de Paris, mai 1903. — CROUZON et NATHAN. *Note sur un cas de mal. de Dercum*. Soc. de Neur. de Paris, 7 mars 1907, e Rev. Neur., p. 298. — PRUNIER. *Adipose douloureuse, etc.* Nouv. Icon. de la Salpêtrière, a. XX, n. 2, p. 168-174, 1907. — FRATTI. *Sulla malattia di Dercum*. Gazz. degli Ospedali, a. XXVII, n. 97, p. 906, 1907. — BORDE. *Étude clin., etc.* Thèse de Paris, n. 241, mai 1907. — GHEDINI. *Adiposi non dolorosa*. Gazz. degli Ospedali, a. XXVIII, n. 156, p. 1639, 29 dic. 1907. — JONESCO. *Un cas d'adipose doul.* Riv. stântelor medicale, n. 10-11, 1907 (en roumain). — ANDERS. *Adipose tub.* Amer. J. of the med. sciences, n. 432, p. 325-333, mars 1903. — FRANKENHEIMER. *Adipose douloureuse*. The J. of the amer. med. Assoc., vol. L, n. 13, p. 1012, 28 mars 1908. — ROGUES DE FURSAC et Mlle PASCAL. *Adipose doul.* L'Encéphale, anno III, n. 2, p. 131-139, février 1908. — KLINGMANN. *Adipose douloureuse*. Ann. Arb. Minch. New York medic. Journal, n. 1536, p. 931, 14 nov. 1908. — JOSEPHOVITCH. *Un cas de maladie de Dercum*. Rev. russe de méd., n. 17, 1908. — PRICE. *Adiposis dolorosa*. Philadelphia Neurol. Soc., october 23, 1908, The Journ. of nerv. a. disease, p. 158, march 1909, n. 3. — PRICE and HUDSON. *Report of a case of adiposis dolorosa, etc.*, october 1908. — BERGERON. *A case of adiposis dolorosa*. Philadelphia Neur. Soc., oct. 23, 1908, e The J. of nerv. dis., p. 158, march 1909, n. 3. — DERCUM. *Note on a case of adiposis dolorosa*. Neur. Soc. Phil., 23 october 1908, e The J. of nerv. dis., p. 159, march 1909. — PAGANELLI. *Morbo di Dercum sintomatico di ematomielià*. Bollett. delle Cliniche, a. XXVI, marzo 1909, n. 3. — FUMAROLA. *Contrib. allo studio clinico della sindr. di Dercum*. Riv. di pat. nerv., fasc. 11, 1909. — VON NORDEN. *Die Fettsucht hien Holdn.* 1910. — W. GRAVES et W. H. COOK. *Étude clin. sur un cas d'adip. dou.* Med. Fortnightly. S. L., 10 jul. 1908. — FAUBRYC. *Un cas de malad. de Dercum*. Ospitalstidende, 1908, p. 796 (R. N. 1909, p. 1392). — MARINESCO et GOLDSTEIN. *Deux cas d'hydrocéphalie*. Romania Medicalà, n. 4-5-6-7, 1908 (R. N., 1910, p. 1000). — MAC MULLAN. *Un cas de mal. de Dercum*. Brit. med. Journ., n. 2539, p. 516, 28 août 1909. — DERCUM. *Note sur un cas d'adip. doul., etc.* J. of nerv. dis., mars 1909, p. 159. — BERGERON. *Un cas d'adip. doul., etc.* The Journ. of nerv. and ment. dis., mars 1909, p. 159. — PRICE. *Adip. doul., etc.* Journ. of nerv. dis., mars 1909, p. 158. — H. STERN. *Adip. doul., etc.* Amer. J. of the med. Sc., n. 456, p. 359, 363, mars 1910. — CARROL. *Adip. doul., etc.* Journ. of the Amer. med. Assoc., vol. IV, n. 16, p. 1373, 15 ott. 1910. — ALESSANDRI. *Adenoma della tiroide, ecc.* Boll. Acc. Med. di Roma, XXXVI, f. 3, 1910. — C. MESSE. *Adip. doul.* Proc. of the R. Soc. of Med. of London, vol. IV, n. 1. — CASSAGE. *Adip. doulour*. Proc. of the R. Soc. of Med. of London, vol. IV, n. 1; Clin. Sect., p. 4, 14 oct. 1910. — POIRIER. *La mal. de Dercum*. Thèse de Montpellier, n. 24, 1910-11. — MARCHAND et NOUET. *Étude anatomo-pathol., etc.* Nouv. Icon. de la Salp., XXIV, n. 2, p. 144-149, mars-avril 1911. — FENARD. *Adip. doul.* Le Progrès Méd., n. 21, p. 254-256, 27 mai 1911. — TRUELLE et BESSIÈRE. *Un cas de mal. de Dercum*. Bull. de la Soc. Clin. de méd. ment., a. IV, n. 4, p. 152-157, 21 avril 1911. — SABATUCCI e ZANELLI. *Un caso di adiposi dolorosa, ecc.* Il Policlinico, Sez. prat., XVIII, n. 26, p. 939, 23 giugno 1912. — PIERRET et DUHOT. *Maladie de Dercum*. Soc. de med. du départ. du Nord, 8 nov. 1912. — BABES et BUIA. *Nouvelle contrib. à*



*l'étude de la malad. de Dercum, etc.* Spitalul, n. 3, février 1912. — DERCUM. *Un cas d'adip. doul.* Philadelphia Neur. Soc., 22 déc. 1911; Journ. of nerv. dis., p. 338, mai 1912. — CLAUDE et SEZARY. *Adip. doul. avec asthénie, etc.* Gaz. des hôp., a. 86, p. 69-70; 14 janv. 1913. — IVANOFF. *Maladie de Dercum.* Revue (russe) de psych., mars 1913. — BABONNEUX et SPANOWSKY. *Deux cas d'adip. doul.* Bul. et Mem. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, a. XXIX, p. 432-437, 31 octobre 1913. — FAVRE et TOURNADE. *Sur une variété d'adip. doul., etc.* Lyon Méd., 11 mai 1913, p. 1005 (R. N., 1913, p. 435). — HIRSCHFELD. *Die Dercumsche Krankheit.* Handbuch d. Neur., Lewandowski's, 1913, Berlin. — HALLOPEAU et DAINVILLE. *Malad. de Dercum, etc.* Bull. de l'Acad. de Méd., t. LXXI, p. 406-411, 17 mars 1914-15. — J. KERL. *Ueber adipositas dolorosa.* Mitt. des Ver. der Aerzte in Stewmark, 1914. — GÖTZ. *Ein Fall von Adipositas dol.* Berlin, 1915. — LABOR. *Beitrag zur Kenntniss der Ad. dolor.* W. med. W., n. 52, a. 1916. — MARTELLI. *Di alcune ricerche, ecc.* Pathologica, p. 186, 1916. — BEHR. *Adipositas dol., etc.* Klin. Mon. f. Aug., LIX, 8, 1917. — BOSCHI. *Morbo di Dercum, etc.* Riv. di Pat. Nerv., luglio 1918. — SAENGER. *Adip. dol.* Neurol. Centralbl., u. 9, 1918.

## II.

# Le albuminurie non nefritiche

Dott. ILARIO ROMANELLI

### ALBUMINURIA NERVOSA.

Si può verificare in seguito a disturbi funzionali del sistema nervoso: paura, emozioni, nei traumi, nelle emorragie cerebrali, nella epilessia.

È stata riscontrata albuminuria nel morbo di Flajani-Basedow e nel morbo di Raynaud. Nelle lesioni del pavimento del quarto ventricolo (Cl. Bernard), del mesencelafo in genere e del midollo allungato (Sciff, Brown-Sequard), nella recisione e stimolazione del simpatico (Valpian) con la faradizzazione (Capitan, De Rossi, ecc.), con la recisione e con la nevrite dei vaghi (Boeri), con la estirpazione del plesso celiaco (Lustig, ecc.). Olivier ha constatato albuminuria nelle lesioni degli emisferi cerebrali artificialmente provocate nei conigli. Nell'uomo fu constatata albuminuria in seguito a commozione cerebrale, a frattura del cranio e in genere nei traumi del capo (Bergmann Thien), nelle lesioni organiche del bulbo.

Guillain e Vincent ritengono che un'albuminuria intensa dal 2 al 20 ‰, non accompagnata da segni di insufficienza renale, che raggiunge il massimo 24-48 ore dopo l'insorgere della malattia può far presumere la diagnosi di emorragia meningea.

Nell'epilessia fu constatata albuminuria frequente da Max Huppert, fu negata da Richter, Fabenan e Karrer, fu osservata ma non regolarmente da Fürstner, Ott Bauninghausen, ecc.

L'albuminuria si constata di regola dopo un attacco convulsivo epilettico, ed è interessante in tal caso la diagnosi differenziale con la nefrite cronica;



la preesistenza dell'albuminuria, l'esame microscopico delle urine, la coesistenza di sintomi cardio-arteriosi addebitabili alla nefrite, serviranno alla diagnosi.

Koppen distingue in tre gruppi le psicosi nelle quali si riscontra albuminuria:

1° Psicosi che si sviluppano su base nefritica e che egli considera come psicosi tossiche.

2° Psicosi che si sviluppano in soggetti affetti da arteriosclerosi generale, la quale per sè stessa può dare albuminuria.

3° Nelle alienazioni mentali, nel delirio acuto o in determinati stadi della mania specialmente all'inizio.

Tra tutti questi casi egli riscontrò solo albuminuria e soltanto raramente alcuni cilindri ialini.

Nel *delirium tremens* Rose ritiene l'albuminuria un fatto casuale. Weiberg l'ha riscontrata nel 30 % dei casi. Fürstner nel 40 %, Naccke nell'82 %. Lipmann su 72 malati esaminati in pieno delirio, constatò 56 volte albuminuria: essa fu 16 volte costante, 40 volte transitoria. Dei primi morirono 7 (5 con nefrite, 2 senza alterazioni anatomiche renali).

L'albumina transitoria fu riscontrata in malati nei quali dopo la crisi di pazzia ritornava, in seguito ad un sonno di parecchie ore, la lucidità mentale completa, o seguiva una rapida guarigione entro alcuni giorni.

Le emozioni possono produrre albuminuria che può durare 8-12 ore. La quantità di albumina può raggiungere il 0.60 ‰, come constatò Fürbringer in un giovane medico.

Teissier ricorda che suo padre al Congresso di Havre del 1877 stabilì l'esistenza della albuminuria nervosa ed ammise che i fenomeni nervosi che si riscontrano al principio di certe nefriti devono essere riguardati come la causa e non come l'effetto di esse.

Teissier racconta la storia di un giovane studente, di cui le urine erano state sempre normali anche durante e dopo la difterite e la scarlattina, il quale improvvisamente presentò albuminuria quando seppe di essere stato bocciato all'esame di licenza liceale.

Ralfe fa noto il caso di un assicurando che diventava albuminurico tutte le volte che si presentava alla visita medica per l'assicurazione sulla vita, per la preoccupazione da cui era preso. Per questo motivo fu più volte rifiutato.

Pierre Marie parla di un individuo di 32 anni il quale presentava albuminuria transitoria ad ogni temporale.

Valensi riscontrò albuminuria (fino a 0.25 %) che durava in media 12 ore, in due terzi dei casi che dovevano sottoporsi ad intervento chirurgico.

La patogenesi dell'albuminuria nervosa si può spiegare ammettendo disordini di innervazione dei vasi renali.

Nell'accesso di epilessia si può anche spiegare con la stasi dipendente dalle violenti contrazioni muscolari.

Fürbringer nelle affezioni psichiche depressive ammette un'ischemia gene-



rale del sistema arterioso, quindi diminuita pressione endoglomerulare con ipertensione venosa.

Richter spiega l'albuminuria che segue a commozione cerebrale ammettendo una paralisi riflessa dei vasi renali.

Senator, Lecorcher, Talamon, Goodart, ecc., ammettono l'origine vasomotoria delle albuminurie nervose.

Nelle emorragie meningeae Guillain ritiene che l'albuminuria dipenda da alterazioni transitorie dei nervi basilari o delle radici rachidee in contatto di un liquido cefalorachidiano tossico.

Zappelli e Tria hanno dimostrato che il vago ha azione vasodilatatrice sul rene, e queste fibre sono contenute nel ramo anteriore del vago toracico.

Murri attribuisce le albuminurie nervose a turbe nervose secretorie, e la ipotesi del Murri è confermata dalle ricerche anatomiche di Beschler: accanto alle nevrosi secretorie e angionevrotiche si ammettono oggi le nevrosi secretorie, come la nefro-astenia del Grocco.

Valensi nelle albuminurie psichiche, basandosi specialmente sulla quantità delle urine emesse, esclude l'origine vasomotoria ed ammette un'origine nervosa diretta; e per il meccanismo di produzione dà la massima importanza al vago basandosi sull'albuminuria che segue il taglio alla stimolazione, alla nevrite sperimentale di esso.

Boeri dimostrò invece che questa albuminuria è di origine trofica, giacchè vi è un ritardo anche di giorni nella comparsa del fenomeno.

In base ad altre ricerche i nervi secretori renale apparterrebbero al sistema simpatico e sarebbero indipendenti dal sistema nervoso cerebro-spinale; infatti, dall'esperienza di Biddu nelle rane e di Goltz ed Ewald nel cane la secrezione dell'urina non si arresta anche dopo la estirpazione del midollo spinale.

La prognosi delle albuminurie nelle lesioni o malattie del sistema nervoso è in diretto rapporto della prognosi delle malattie fondamentali.

Nelle albuminurie da disturbi funzionali del sistema nervoso l'albuminuria scompare facilmente, ma con altrettanta facilità può ritornare.

Le prime difficilmente sono osservate dal medico fiduciario per l'assicurazione-vita; ad ogni modo il giudizio sul rischio si basa sulla malattia nervosa constatata. Il fiduciario deve invece tener sempre presente la possibilità che l'albumina possa essere dovuta a disturbi funzionali del sistema nervoso, ma prima di arrivare a questa conclusione deve avere ben ponderate tutte le altre cause di albuminuria. E qualora egli in seguito a ripetuti esami si convinca che l'assicurando è affetto da albuminuria dovuta a disturbi funzionali del sistema nervoso, pur dando parere favorevole per l'emissione della polizza, nel giudizio sul rischio terrà conto, oltrechè degli altri elementi di giudizio, anche della minore resistenza renale di questi individui.

#### L'ALBUMINURIA NELLE MALATTIE DEL RICAMBIO MATERIALE.

##### L'ALBUMINURIA NELL'OBESITÀ.

L'albuminuria nell'obesità è frequente ed è più frequente e più costante quanto più alto è il grado dell'obesità.



Dalle schede dei 308 assicurandi rifiutati per obesità dall'Istituto Nazionale delle Assicurazioni negli anni 1913 e 1914 risulta che il 20 % era affetto da albuminuria.

Nella mia ormai lunga pratica di assicurandi posso affermare di aver esaminato molte urine di assicurandi obesi e ne ho riportato la convinzione della facilità con cui in quelle urine si riscontrano tracce di albumina fino ad un massimo del 0.50 ‰, ed all'esame microscopico fatto con ogni oculatezza si trovano frequentemente piccoli cilindri ialini; in altri casi abbondanti urati amorfi, ovvero molti piccoli cristalli di ossalato di calcio. Tali constatazioni sono state da me fatte anche in individui certamente non alcoolisti, non gottosi, non arteriosclerotici, non ipotiroidei.

Il dott. Moses, esaminando il materiale della Compagnia di assicurazione « Vittoria », ha raccolto e seguito 407 assicurati i quali all'ingresso in assicurazione presentavano non meno di 10 kgr. di peso oltre il normale secondo la formula del Broca, e che avevano una circonferenza addominale superiore ai 6 decimi dell'altezza.

La vita media di costoro fu di 47 anni e 10 mesi, mentre quella degli altri assicurati nello stesso periodo di tempo fu di 50 anni ed un mese.

Da quelle ricerche risulta la seguente mortalità per malattie dei reni:

In tutti gli assicurati		Nei corpulenti
1901 — 03	1903 — 05	
9.0	9.0	13.8

donde risulta evidente la maggiore mortalità degli obesi per le malattie renali. Ad ogni modo, negli obesi si deve tener conto dell'ipotiroidismo, dell'arteriosclerosi, della gotta, dell'alcoolismo, che facilmente all'obesità si possono accompagnare.

#### ALBUMINURIA NEL DIABETE.

La frequenza dell'albuminuria nel diabete varia a seconda dei vari autori. Noorden l'ha riscontrata nel 23.5 %, Naunyn nel 34 %, Grube su 473 casi l'ha riscontrata nel 40.4 %, Bouchard nel 43 %, Talamon nel 50 %, Dieulafoy nel 66 %, Schmitz-Teissier nel 69 %.

I maschi sarebbero colpiti più frequentemente delle femmine; secondo Lecomché e Talamon si verificherebbe nelle seguenti proporzioni: del 50 % negli uomini, dell'11 % nelle donne.

L'alimentazione fatta con cibi non adatti e troppo abbondanti, la fatica eccessiva, le emozioni, le malattie infettive possono determinare albuminuria nei diabetici.

Vi è poi un'albuminuria causata dall'esagerato lavoro cui sono costretti i reni per la eliminazione di una maggiore quantità di acqua, glucosio, ecc.; ed un'albuminuria nel coma diabetico dimostrata dall'Albertoni e dal Pesenti nei cani e dal Bozzolo nell'uomo.



*Patogenesi.* — Trascurando completamente la nefrite che può essere concomitante con la glicosuria, l'albuminuria nei diabetici può essere di origine renale e quindi dovuta alla permeabilità del rene all'albumina causata da lesione dell'epitelio dei tubuli e da altre alterazioni renali proprie nel diabete (descritte da Armani, Ehrlich e Strauss).

In altri casi è di origine alimentare; Teissier osservò la comparsa della albuminuria nei diabetici e la scomparsa della glicosuria determinata dalla sostituzione di un vitto a base di sostanze albuminoidee a quello contenente idrati di carbonio, e viceversa il ritorno della glicosuria e la scomparsa della albuminuria sostituendo al vitto a base di sostanze albuminoidee uno contenente idrati di carbonio.

Teissier ricorda che la lesione del pavimento del quarto ventricolo può determinare non solo la glicosuria, ma anche l'albuminuria, e prospetta la ipotesi che le stesse cause morbigene, per es., gotta ed artritisismo che secondo alcuni sono di origine bulbare, possono per lesione del pavimento del quarto ventricolo determinare in alcuni casi glicosuria, in altri albuminuria.

*Prognosi.* — Dupuytren ed altri AA. sostengono che l'albuminuria sia un segno favorevole in quanto può precedere la scomparsa della glicosuria: per altri invece è segno precursore di prossimo esito letale. Tra questi due estremi la prognosi dell'albuminuria nella glicosuria varia a seconda delle varie forme cliniche.

F. Schupfer (*L'albuminuria nel diabete e il diabete renale*, Roma 1900) afferma che nel diabete pancreatico l'albuminuria leggera non ha per sé importanza nello stato generale degli infermi; quella grave l'acquista perchè è la espressione di malattie complicanti, di cachessia, ecc. Invece nel diabete arteriosclerotico ed in quello gottoso l'albuminuria aggrava quasi sempre la prognosi essendo in generale l'espressione di complicazioni nefritiche.

*Forme cliniche.* — Teissier distingue tre classi di albuminuria:

- 1<sup>a</sup> Albuminuria alternante.
- 2<sup>a</sup> Albuminuria concomitante.
- 3<sup>a</sup> Albuminuria sostitutiva.

1° L'albuminuria alternante insorge con la scomparsa del glucosio nelle urine e cessa col ritorno della glicosuria. Quindi la glicosuria e l'albuminuria si alternano. Si osserva negli individui affetti da diabete non grave ed in forme a lunga scadenza. È quindi un'albuminuria benigna.

2° L'albuminuria concomitante è la più frequente, si verificherebbe nel 40 % dei casi di diabete: sembra più frequente nell'uomo che nelle donne.

L'A. ne distingue tre forme:

- a) Una forma passeggera;
- b) Una forma permanente;
- c) Una forma terminale.

a) La forma passeggera insorge per quelle stesse cause che producono albuminuria negli individui non diabetici. Essa è assolutamente benigna e di prognosi favorevole.



b) L'albuminuria concomitante permanente va distinta dalla nefrite che può accompagnare il diabete. La nefrite che accompagna il diabete ha una prognosi grave, in quanto le due entità morbose sommano, anzi moltiplicano la loro gravità.

L'albuminuria invece è di prognosi meno grave: essa per il tempo in cui si presenta può essere precoce, parallela alla glicosuria o tardiva. L'albuminuria concomitante terminale è segno di prognosi molto grave, giacchè indica che la fine del malato è prossima.

3° L'albuminuria sostitutiva è piuttosto rara e si riscontrerebbe nell'8 % dei casi. Nel corso di un diabete senza alcuna modificazione nella sintomatologia generale, la glicosuria diminuisce fino a scomparire ed è sostituita dall'albuminuria, ed in alcun casi in sostituzione del diabete si stabilisce una nefrite interstiziale.

Grube distingue cinque forme di albuminuria:

1° L'albuminuria delle gravi forme di diabete, nelle quali l'albuminuria non manca quasi mai.

2° L'albuminuria provocata da vizio di cuore o da astenia cardiaca, albuminuria da stasi per insufficienza cardiaca nei diabetici.

3° Albuminuria dei vecchi, più precoce nei diabetici, dipendente da alterazioni arteriosclerotiche dei piccoli vasi renali; da ammettersi quando si possono escludere altre cause (alcool, gotta, astenia cardiaca, ecc.). La quantità di albumina è scarsa, mancano elementi morfologici nel sedimento; la prognosi non è sfavorevole.

4° Albuminuria funzionale dovuta al maggior lavoro dei reni per l'eliminazione dell'urina contenente glucosio.

È frequente nei malati con notevole glicosuria che dura da lungo tempo; scompare spesso quando la quantità di glucosio diminuisce, può essere provocata da ingestione esagerata di uova (come Grube ha dimostrato sperimentalmente), può preludere alla nefrite cronica.

5° L'albuminuria dipendente da nefrite cronica.

#### ALBUMINURIA NELLA GOTTA.

L'albuminuria è una manifestazione frequente nella gotta.

Vi è un'albuminuria che accompagna l'attacco acuto di artrite gottosa e che scompare con esso.

Può essere accompagnata da cilindruria: cilindri ialini ed anche cilindri granulosi.

Vi è un'albuminuria della gotta cronica che spesso è il primo sintomo dell'iniziarsi di una nefrite gottosa, che si diagnostica quando compaiono i sintomi a carica dell'apparecchio cardiovascolare, nervoso, ecc. La poliuria e l'ipertensione arteriosa fanno senz'altro pensare alla sclerosi renale.

Inoltre l'albuminuria può rappresentare il primo sintomo della gotta renale primitiva (Ebestein) negli individui che non hanno ancora avuto manifestazioni articolari.



Infine l'albuminuria pregottosa per lo più intermittente si verifica in soggetti con eredità gottosa e che facilmente andranno incontro a manifestazioni gottose.

Queste urine sono di colore carico, fortemente acide, con peso specifico aumentato, ricche di urea, di acido urico e di elementi minerali.

Un assicurando gottoso costituisce un rischio tarato, ma che può essere accettato in assicurazione con soprapremio. L'albuminuria aggrava il rischio ma permette ancora di accettarlo con un contratto di breve durata o con notevole soprapremio. Ma se vi è poliuria ed ipertensione arteriosa il rischio deve essere rifiutato.

#### L'ALBUMINURIA NELLE INTOSSICAZIONI ACUTE.

Tutte le intossicazioni acute possono provocare albuminuria più o meno intensa.

L'albuminuria può presentarsi anche insieme ai primi sintomi dell'intossicazione, ed in tal caso la prognosi della malattia è aggravata. Nei casi più lievi l'albuminuria scompare prima dell'inizio della convalescenza.

La diagnosi differenziale devesi fare con la nefrite acuta delle intossicazioni. La diminuzione della quantità delle urine delle 24 ore, le urine più scure e di peso specifica elevato, la presenza di cilindri granulosi, epiteliali e di emazie nel sedimento fanno senz'altra diagnosticare una nefrite acuta.

#### L'ALBUMINURIA NELLE INTOSSICAZIONI CRONICHE.

Nel *saturnismo*. Per Gaucher l'albuminuria nel saturnismo è molto rara. Talamon invece ha dimostrato che l'albuminuria è molto frequente nel saturnismo cronico.

Se ne distinguono due forme: una *intermittente* ed una *continua*. La forma intermittente è specialmente frequente nei giovani affetti da saturnismo.

La prognosi è migliore in coloro che lavorano da poco tempo il piombo, ed in questi l'albuminuria scompare se l'individuo cambia professione.

La forma cronica si può manifestare sia in seguito ad una colica saturnina, sia indipendentemente da essa.

Finchè mancano segni da far diagnosticare una nefrite, la prognosi non è molto grave. Ad ogni modo la prognosi dell'albuminuria costante è tanto più grave quanto più antica è l'intossicazione saturnina.

Nell'*alcoholismo*. Piccole quantità di bevande alcoliche in individui predisposti possono determinare un'albuminuria transitoria, qualche volta accompagnata da rari cilindri ialini.

L'uso abituale di grandi quantità di bevande alcoliche può determinare albuminuria anche costante, da non confondersi con la nefrite cronica, facile negli alcoolisti.

Queste sono fra le albuminurie più importanti per la medicina delle assicurazioni-vita.



È noto come è difficile che un assicurando confessi di essere buon bevitore, e la grandissima maggioranza degli assicurandi dichiara invece al fiduciario di bere vino (in Italia è più diffuso il vinismo, anzichè l'alcoolismo vero, e l'absintismo) in *quantità moderata*. Siccome il medico fiduciario insiste nel far precisare la quantità di vino che l'assicurando beve, viene facilmente a constatare, specie in alcune classi sociali, che quella dose è eccessiva e nociva.

Il rischio di un alcoolista albuminurico è sempre grave, ed io ritengo che sia più conveniente per l'Istituto assicuratore il rifiutarlo.

Anche nel *morfinismo* cronico sono stati riscontrati casi gravi di albuminuria.

#### L'ALBUMINURIA NELLE INFEZIONI CRONICHE (TUBERCOLOSI, SIFILIDE, SUPPURAZIONI CRONICHE, ECC.).

Tutte le infezioni croniche possono accompagnarsi in un dato periodo della loro evoluzione ad albuminuria.

#### L'ALBUMINURIA NELLA TUBERCOLOSI.

La frequenza dell'albuminuria nella tubercolosi, fatta astrazione dell'albuminuria dovuta alla tubercolosi renale conclamata ed alla degenerazione amiloide del rene, varia dal 6 % (Lacombe) al 30 % dei casi (Le Noir).

Il Teissier (1896) distingue due gruppi di albuminurie: l'albuminuria *pretubercolare* e la *paratubercolare*.

L'albuminuria pretubercolare, egli dice, è un'albuminuria che precede, che annunzia, che prepara l'evoluzione di una tubercolosi localizzata spesso all'apparecchio polmonare.

L'albuminuria pretubercolare può essere costante, ma anche intermittente, regolare ovvero irregolare. È dovuta sia all'eliminazione delle tossine tubercolari provenienti da un focolaio tubercolare latente, sia causata dall'azione diretta del bacillo di Koch sul rene.

La quantità delle urine eliminate non supera la quantità media normale. Le urine possono essere torbide, e se l'albuminuria è intermittente sono torbide e di colore più pallido quelle urine che contengono albumina.

Spesso l'albuminuria scompare con la manifestazione delle prime localizzazioni polmonari.

Il Teissier distingue tre forme evolutive:

a) Un'albuminuria *pregranulosa* che si manifesta in modo acuto e può manifestarsi in individui dall'aspetto buono e senza eredità tubercolare e precede una localizzazione polmonare;

b) Un'albuminuria *tisiogena premonitoria* che precede una evoluzione polmonare cronica o qualsiasi altra localizzazione viscerale della tubercolosi, per es., la tubercolosi surrenale;

c) Un'albuminuria che precede una tubercolosi polmonare ad evoluzione più lenta ed a tendenza spontanea alla guarigione.



L'albuminuria è dovuta all'azione della tubercolina sul parenchima renale, la quale agendo come vasodilatatrice provocherebbe delle *poussées* congestizie.

Barlocco fa osservare che quest'albuminuria è dovuta a veleni tubercolari circolanti in un periodo evolutivo in cui i moderni mezzi di indagine diagnostica farebbero scorgere una tubercolosi già localizzata.

L'*albuminuria paratubercolare* di Teissier è una stigmata di immunità spontanea alla tubercolosi che si verifica negli individui con eredità tubercolare diretta o indiretta. Si distingue dall'albuminuria pretubercolare in quanto questa precede la evoluzione di un processo tubercolare, quella giunge alla immunizzazione spontanea. L'albuminuria paratubercolare è dovuta all'azione sclerogena sul rene dei prodotti trasmessi per eredità, il processo non ha disposizione ad evolversi, ma determina nell'organo uno stato di minore resistenza che lo rende più fragile, più suscettibile, onde l'apparizione di albuminurie passeggiere sotto l'influenza di emozioni o di intossicazioni digestive o la comparsa di leggere nefriti intercorrenti.

Il processo renale finisce in tutti i casi con la estinzione, lasciando il soggetto relativamente refrattario all'invasione del bacillo di Koch.

Alberto Robin ritiene che l'albuminuria paratubercolare del Teissier sia semplicemente un'albuminuria dispeptica, e divide anch'egli le albuminurie nella tubercolosi in due gruppi.

In un primo gruppo di *albuminurie tubercolose vere* comprende le albuminurie pretubercolari del Teissier, e classifica in un secondo gruppo le albuminurie dovute, come egli dice, a condizioni laterali della malattia, generata dagli accidenti evolutivi, dalle complicazioni e dalle espressioni sintomatiche. A questo secondo gruppo il Robin dà il nome di *albuminurie paratubercolari*. Esse comprendono le albuminurie febbrili, le dispeptiche, le epatiche, le cardiache o circolatorie, le dispnoiche, le febbrili, per disturbi dell'ematosi, per sovraccarico di lavoro, per intossicazioni multiple, per intossicazioni medicamentose, ecc.

Esse dipendono indirettamente dalla tubercolosi.

D'Onghia (1914) nel corso della tubercolosi trova frequentemente albuminuria ed andamento quasi costante con innalzamenti periodici in corrispondenza dei periodi di digestione dopo strapazzi, durante attacchi febbrili, ecc.

Con questi peggioramenti il sedimento dapprima normale può anche far notare cilindri ialini od anche ricoperti da scarsi granuli.

L'albuminuria nella tubercolosi è un'albuminuria intermittente, per lo più regolare, generalmente più abbondante al mattino, o esclusivamente al mattino.

La quantità delle urine è normale, talora aumentata con poliuria diurna o notturna, la densità è piuttosto elevata, la reazione può variare da acida a lievemente alcalina. La quantità dell'albumina varia da 0.30 a 0.80 nelle 24 ore. Abbondanza di sali specie di fosfati. Nel sedimento si riscontrano leucociti. Vi si possono trovare cilindri ialini e raramente anche granulosi.



*Cura.* — Nelle albuminurie pretubercolari sono consigliabili cure igieniche, dietetiche e medicamentose ricostituenti e rimineralizzatrici e specialmente arsenico e glicerofosfati.

Nelle albuminurie pretubercolari nel senso di Robin, l'autore dopo di aver constatato che esse non si prestano ad una terapeutica d'insieme, afferma che vi sono tre principî dai quali egli non si allontana:

1° Sospendere ogni cura medicamentosa.

2° Non declorurare mai i soggetti affetti da albuminuria.

3° Mettere gli infermi a riposo a letto ed imporre, quando è possibile, uno stretto regime latteo per una durata variabile a seconda delle circostanze, ma mai prolungata oltre il 10° o 12° giorno. Quindi tornare pian piano all'alimentazione ragionata ed istituire la cura della causa presunta dell'albuminuria.

#### L'ALBUMINURIA NELLA SIFILIDE.

Nella sifilide gli autori distinguono due forme:

Una *precoca*, che si manifesta nel periodo secondario della sifilide, ed una *tardiva*:

L'albuminuria *precoca*, che spesso accompagna l'insorgenza delle macule, può essere anche abbondante e guarisce con la cura specifica; che se ad onta della cura specifica l'albuminuria persistesse od aumentasse di intensità, bisognerebbe pensare che l'albuminuria non è di natura sifilitica, sebbene il malato sia affetto da sifilide.

L'albuminuria può accompagnarsi a processi ulcerativi delle mucose, o ad altre manifestazioni della sifilide.

La forma *tardiva*, quando è abbondante, è accompagnata spesso a degenerazione amiloide.

Si verifica in alcuni casi di sifilide di vecchia data la presenza di tracce minime di albumina nelle urine e qualche volta rari piccoli cilindri ialini nel pieno benessere dell'individuo.

Essi sono i primi segni di una nefrite uremigena che in pochi anni può condurre alla morte.

Il risultato della cura mercuriale dell'albuminuria tardiva nella sifilide è dubbio, nella degenerazione amiloide sfavorevole.

Vi è poi un'albuminuria della *sifilide ereditaria*, come fu constatata da Bradley, che guarisce con la cura specifica.

Castaigne ricercando la etiologia dell'*albuminuria familiare*, ha potuto accertare anche con la reazione di Wassermann positiva la sifilide ereditaria.

In 16 casi di albuminuria familiare Castaigne ha osservato 4 di origine sifilitica. Egli ritiene queste albuminurie sifilitiche ereditarie abitualmente benigne ed ammette una debolezza dell'organo per tara ereditaria, e quindi una minore resistenza alle eventuali infezioni od intossicazioni.

Inoltre si può avere albuminuria per la *sommistrazione della cura mercuriale*.



Heller trovò in 315 malati nel 4 % albuminuria dopo iniezioni di sublimato, nel 17 % dopo frizioni con consecutive iniezioni di sali mercuriali solubili e nel 28 % dopo semplici frizioni. Frürbringer in più di 100 casi riscontrò circa l'8 % di albuminuria mercuriale.

#### L'ALBUMINURIA NELLE MALATTIE INFETTIVE ACUTE.

Alcuni AA. negano che l'albuminuria si verifichi in tutte le malattie infettive acute. Nel 1782 Pradolongo richiamò l'attenzione dei medici sulla partecipazione dei reni nella parotite. Gubler e A. Robin hanno dimostrato che nella febbre tifoide l'albuminuria è costante. Josef Langer in 455 difterici negli anni dal 1900 al 1902 riscontrò albuminuria 42 volte in quantità scarsa, 9 volte in quantità moderata, 29 volte in grande quantità. Nel morbillo l'albuminuria è rara e transitoria: è stata riscontrata anche nella varicella. Le infezioni da stafilococchi e da streptococchi sono spessissimo accompagnate da albuminuria. Lécorché e Talamon affermano che l'albuminuria è costante in tutte le malattie febbrili.

Castaigne è del parere che in alcune malattie l'albuminuria è più frequente che in altre. Certo l'albuminuria si riscontra in un gran numero di malattie febbrili.

Brandt così raggruppa le malattie per la frequenza ed abbondanza della albuminuria:

- 1° gruppo: tifo, influenza, polmonite, difterite;
- 2° gruppo: scarlattina;
- 3° gruppo: reumatismo articolare acuto;
- 4° gruppo: tonsiliti, parotite, varicella.

L'albuminuria nelle malattie infettive acute può comparire sin dall'inizio della malattia, ma più spesso si presenta nel periodo di stato, ovvero nel periodo di declinazione della malattia; frequentemente scompare all'inizio della convalescenza, ma può persistere per un tempo più o meno lungo. In genere non si accompagna a modificazioni delle urine nella loro quantità, colore e densità; in altri casi la quantità delle urine è scarsa, il colorito scuro, il peso specifico è alto; vi si nota la presenza di urobilina e indacano, oltrechè albumina spesso in tracce, ed all'esame microscopico abbondanti urati amorfi, leucociti, e qualche volta cilindri ialini ed anche granulosi.

L'albuminuria delle malattie infettive va distinta dalla nefrite acuta che a quelle può accompagnarsi.

L'albuminuria nelle malattie infettive acute fu attribuita all'alterazione dell'epitelio glomerulare e dei canalicoli dovuta alla temperatura alta, però molte osservazioni dimostrarono come temperature assai elevate possono non dare albuminurie, e viceversa temperature di poco superiori alla norma fanno constatare albuminuria. Oggi tale albuminuria è attribuita alla presenza di tossine nel sangue circolante.

L'albuminuria precoce ha prognosi più favorevole, mentre l'albuminuria tardiva ha un significato più grave e può rappresentare una vera complicazione ed essere sintomo di una nefrite acuta.



L'albuminuria che permane anche dopo la convalescenza può far pensare o ad una forma di albuminuria post-nefritica, ovvero ad una nefrite parcellare, con lesione cioè circoscritta di una minima parte del rene.

Queste albuminurie possono più facilmente riscontrarsi nella pratica del medico delle assicurazioni-vita.

Esse sono degne di tutta l'attenzione, ed il giudizio sul rischio deve essere dato tenendo conto del gentilizio, della anamnesi personale, della costituzione, della condizione dell'apparecchio cardio-vascolare e specialmente della pressione arteriosa e del risultato di ripetuti esami di urine. Ad ogni modo tali assicurandi presentano una minorata resistenza renale diversa nei vari individui e che si può giudicare con approssimazione in base ai suddetti elementi di giudizio.

#### L'ALBUMINURIA NELLE MALATTIE DEL CUORE E DEI VASI.

L'albuminuria si può avere nelle endocarditi acute, nelle endocarditi ricorrenti, nei vizi di cuore, nelle affezioni di altri organi che determinino dilatazione del cuore destro, come per esempio, le affezioni polmonari, e negli stadi iniziali dell'arteriosclerosi.

Barlocco richiama l'attenzione su di una forma di albuminuria da piccola insufficienza cardiaca con albuminuria minima a tipo ora ciclico indeterminato, ora ortostatico lordotico, ora alimentare, o che riveste i caratteri di una albuminuria professionale (Ettore Tedeschi nei barcaioli, ecc.), che è dovuta ad un'insufficienza sia pure lieve e minima dell'apparato centrale con immediato e squisito risentimento renale.

Egli ricorda come Martins nel 57 % dei suoi casi di albuminuria ortostatica descrive la sindrome da lui definita *la debolezza cardiaca dilatativa*. Lommel su 90 ortostatici trovò 35 volte reperti cardiaci che definì *cœur de croissance*; Reyher nella maggior parte dei suoi ortostatici studiati radiograficamente trovò un'aplasia cardiovascolare infantile.

Nell'iposistolia il rallentamento della pressione sanguigna, l'abbassamento della pressione endoglomerulare, la stasi venosa determinano l'albuminuria. Nelle endocarditi settiche l'albuminuria può essere di natura tossi-infettiva od essere dovuta ad infarti renali. Facili a comprendersi sono i rapporti tra albuminuria ed arteriosclerosi.

*Sintomi clinici.* — L'albuminuria può precedere od accompagnare il periodo di iposistolia di un vizio di cuore.

La quantità delle urine è scarsa, il colore è scuro, il peso specifico più elevato: la quantità di albumina nelle urine può essere varia e spesso anche abbondante. In alcuni casi la quantità delle urine è abbondante, le urine sono invece pallide ed il peso specifico è diminuito e scarsa è la quantità di albumina eliminata.

Nell'albuminuria segnalata da Talamon, coesistente con l'insufficienza aortica, le urine sono scarse, sanguinolenti e nell'infermo si stabilisce anasarca più o meno pronunziato. Con il riposo e la cura adatta l'anasarca scom-



pare, aumenta la quantità delle urine delle 24 ore, persiste albuminuria ed ematuria fino alla fine, e la morte si verifica con disturbi uremici.

Nell'arteriosclerosi la quantità delle urine emesse nelle 24 ore è aumentata; le urine sono piuttosto pallide e di peso specifico diminuito rispetto al normale, la quantità di albumina può essere minima. È di somma importanza la diagnosi differenziale col rene grinzoso. La emissione di urine abbondante specialmente di notte, pallide, con basso peso specifico persistente, i sintomi a carico del cuore e dei vasi, specialmente la ipertrofia del ventricolo sinistro, l'aumentata pressione sanguigna, la dispnea da sforzo, le facili e persistenti cefalee, le vertigini, ronzio d'orecchio, scarsa resistenza al lavoro cerebrale, facili irascibilità, disturbi gastrici faranno senz'altro diagnosticare una nefrite arteriosclerotica anche se la quantità di albumina eliminata è scarsa e nel sedimento non si trovano che rari cilindri ialini.

*Prognosi.* — L'albuminuria nei vizi di cuore indica almeno una stasi renale, quando non sta a significare un'embolia od un infarto.

Hanno una prognosi migliore le albuminurie transitorie, grave le persistenti, molto grave le albuminurie che si accompagnano alla insufficienza aortica, che secondo il Talamon avrebbero una durata non superiore a tre o quattro mesi.

L'albuminuria degli stadi iniziali dell'arteriosclerosi ha una prognosi più favorevole e gli individui che ne fossero affetti conducendo una vita igienica possono vivere anche a lungo.

Sono queste le albuminurie che interessano vivamente il medico delle assicurazioni-vita, giacchè i vizi di cuore sono senz'altro esclusi dall'assicurazione. In questi casi ciò che più interessa è una esatta diagnosi specialmente in rapporto alla nefrite arteriosclerotica: nè bisogna dimenticare come da l'una forma si passa per gradazioni nell'altra e come è difficile stabilire con precisione dove finisce l'albuminuria e comincia la nefrite. La difficoltà è ancora aggravata dal fatto che difficilmente l'assicurando racconta al medico tutti i disturbi subiettivi e funzionali come fa il malato al medico curante. Si richiede perciò una grande abilità nel medico fiduciario nel saper rivolgere le domande all'assicurando e nel saper ottenere le risposte utili.

Dopo un minuzioso ed abile interrogatorio, dopo un esame obiettivo molto accurato dell'assicurando, dopo aver misurata la pressione arteriosa col Riva-Rocci, dopo aver ripetutamente esaminato le urine dell'assicurando in varie ore della giornata, se il fiduciario si convincerà che l'assicurando è affetto da nefrite, rifiuterà il rischio; ma se invece farà diagnosi di semplice albuminuria, il rischio potrà accettarsi per un periodo di tempo breve e con soprapremio, nella misura del quale si terrà conto della gravità dell'arteriosclerosi.

#### ALBUMINURIA NELLA GRAVIDANZA.

Nella donna, durante la mestruazione e subito prima di essa, è stata constatata da alcuni autori albuminuria lieve e transitoria.

L'albuminuria nel corso della gravidanza è segno di grande importanza.



Essa può essere dovuta all'aggravarsi di una albuminuria preesistente, ovvero può presentarsi a causa della gravidanza, ovvero presentarsi durante la gravidanza per una causa che avrebbe provocato albuminuria anche senza la gravidanza (per esempio, albuminurie delle malattie infettive acute).

Meyer su 1124 gravide riscontrò albuminuria nel 2.4 %, Ingerslev nel 4.8 %, Lontos nel 18.5 %, altri autori nel 20 % ed alcuni nel 68 % delle donne gravide.

O. Jaeger (*Zeit f. Geo. u. Gynack*, LXVIII, 3), eseguendo sistematicamente l'analisi delle urine negli ultimi mesi di gravidanza, ha constatato la presenza di albumina nel 70 % dei casi, ed ha visto crescere la frequenza della albuminuria col progredire della gravidanza. Secondo l'autore le primipare e le multipare sono colpite nella stessa proporzione.

L'albuminuria della gravidanza si deve differenziare dall'albuminuria dovuta a cistite, dall'albuminuria dovuta a pielonefrite, frequente nelle gravide, dalla nefrite della gravidanza.

I disturbi vescicali e la presenza di pus nelle urine staranno per la cistite, come il dolore spontaneo della regione renale o provocato nel punto renale, lungo l'uretere e la presenza oltre che di corpuscoli di pus anche di cilindri nel sedimento centrifugato fanno pensare ad una pielonefrite.

La presenza di numerosi cilindri nel sedimento ed i sintomi generali stabiliranno la diagnosi di nefrite cronica; così come la scarsa quantità di urine emesse, con peso specifico alto e la presenza nel sedimento di emazie e numerosi cilindri prevalentemente granulosi e la contemporanea constatazione dei sintomi generali, farà pensare ad una nefrite acuta.

Eliminato il sospetto di cistite, pielonefrite o nefrite, si farà diagnosi di albuminuria gravidica quando l'albuminuria è comparsa durante la gravidanza mentre non esisteva prima della gravidanza e quando si può escludere che essa sia dovuta a cause intercorrenti (malattie acute, avvelenamenti acuti, ecc.).

Virchow considera l'albuminuria come un fenomeno concomitante della gravidanza simile alle alterazioni che nella gravidanza si riscontrano nel fegato e forse nella milza.

Möricke attribuì l'albuminuria alla stasi renale, cui Ingerslev fece osservare che l'albuminuria non scompare rapidamente dopo il vuotamento dell'utero, nè egli l'aveva constatata in cinque gravidanze gemellari.

Leyden l'attribuisce a disordini circolatori meccanici in un rene sano, per cui si ha il « rene gravidico » caratterizzato da degenerazione grassa e da anemia corticale con relativa immunità della sostanza midollare, ciò che spiegherebbe la rapida guarigione. Fleischlen ammette che l'anemia renale è provocata per riflesso dell'utero gravido, e Cohnheim ed altri ammettono uno spasmo delle arterie renali.

Spiegelbery l'attribuisce all'azione di taluni prodotti del ricambio che si accumulano nell'organismo di alcune gravide.

Halbertsma avendo constatato all'autopsia una dilatazione degli ureteri, ammette che la compressione dell'utero gravido sull'uretere determini stasi



delle urine nei reni. Ries ritiene che la compressione è fatta dalle parti fetali, la testa; ed in tal modo egli spiegherebbe l'aumento della quantità di albumina negli ultimi giorni della gravidanza.

Clifford Alburt fa notare che grossi tumori del bacino, ad onta della compressione che esercitano sugli ureteri, non provocano mai fenomeni renali primari, per cui egli ammette che sostanze tossiche formatesi durante la gravidanza possono indurre una irritazione renale; che se le pluripare vanno meno facilmente delle primipare soggette all'albuminuria, ciò deve essere al fatto che le pluripare sono immunizzate verso quelle sostanze tossiche.

Bossi, nel dicembre 1909, esponendo all'Accademia Medica di Genova un caso molto dimostrativo, ne riaffermava la teoria meccanica per spiegare in alcuni casi l'albuminuria in gravidanza. Infatti nel caso dell'autore la posizione genupettorale della donna fece subito scomparire l'albuminuria.

Le cause che producono albuminuria in gravidanza si possono così raggruppare:

a) Cause meccaniche dovute alla compressione dell'utero aumentato di volume, sia sui vasi sanguigni che sugli ureteri.

b) Cause tossiche di origine materna, fetale e placentare.

Queste ultime (tossine placentari) sono fra le più importanti, come fu dimostrato dalle ricerche di Veit.

Durante il parto, per l'influenza di esso, si può constatare albuminuria, oppure può essere accentuata un'albuminuria preesistente.

Le percentuali delle albuminurie durante il parto variano dal 15 % al 98 % secondo alcuni autori.

Per O. Jaeger l'assenza dell'albumina nelle partorienti è del tutto eccezionale, e nella metà circa dei casi *sub partu* ha constatato cilindri nelle urine.

La quantità di albumina durante il parto può raggiungere la proporzione del 0.25 fino al 2 ‰ e scomparire dopo 24 ore, e secondo Friedeberg la quantità di albumina è più forte nelle primipare anziché nelle pluripare.

Aufrect ritiene che l'albuminuria del parto sia dovuta a stasi nel sistema venoso durante le doglie, e Zangemunter invece l'attribuisce all'aumentata pressione sanguigna per l'aumentata attività muscolare. La minore frequenza dell'albuminuria del parto nelle pluripare è spiegata dal Friedeberg con la minore validità della contrazione necessaria nelle pluripare per dilatare l'orificio uterino.

La *prognosi* dell'albuminuria in gravidanza è sempre riservata, varia a seconda della etiologia; ad ogni modo la donna va seguita attentamente.

Siedeberg attribuisce allo stato tossico della donna che si rivela con l'albuminuria, le emorragie in gravidanza, gli aborti, i parti prematuri.

#### ALBUMINURIA RESIDUA O POSTNEFRITICA ED ALBUMINURIE NELLE NEFRITI PARZIALI O PARCELLARI.

Per albuminuria residuale o postnefritica o cicatriziale s'intende l'albuminuria che persiste dopo la guarigione di una nefrite acuta.



Questa albuminuria può essere costante od intermittente.

Cuffer e Gaston (*Revue de médecine*, febbraio 1891) ritengono trattarsi di nefrite parziale o parcellare quando l'albumina eliminata nelle 24 ore si mantiene assolutamente ad una data cifra, sia pure alta (2 ad 8 gr.) qualunque siano le variazioni di vitto e di regime.

Per nefrite parziale o parcellare s'intende una lesione circoscritta di una parte del rene, mentre il resto dell'organo è sano.

Il concetto della nefrite parcellare fu emesso da Lecorché e Talamon in seguito a numerose prove, fu accettato per molti casi dal Mya ed ebbe una dimostrazione anatomo-patologica dal Marchiafava.

Circa la prognosi di queste albuminurie il Ferrio ritiene che costituiscono « una forma relativamente innocua. Non bisogna peraltro dimenticare che in « tutti i casi di albuminuria residua, qualunque possa esserne l'entità e la « forma, i reni restano deboli e vulnerabili; una parte dei casi, infatti, mette « capo col tempo ad una nefrite cronica interstiziale; in molti altri però fortunatamente, questo non accade, tanto più se gli individui si mantengono in « condizioni adatte d'ambiente e di regime ».

Queste albuminurie sono importantissime per il medico delle Assicurazioni-vita, il quale prima di far diagnosi di albuminuria residuale o di nefrite parcellare dovrà esaminare più volte non solo le urine dell'assicurando, ma l'assicurando stesso con speciale riguardo all'apparecchio cardio-vascolare ed alla pressione arteriosa, e sottomettere l'assicurando a ripetuto ed abile interrogatorio per indagare circa i possibili disturbi funzionali a carico degli apparecchi circolatorio, nervoso e digerente.

All'assicurando affetto da albuminuria residuale o da nefrite parcellare io ritengo si possa concedere una polizza di assicurazione per una durata di tempo breve e con soprapremio, in cui si tenga conto della possibilità che nell'assicurando si stabilisca una nefrite interstiziale, o ritorni una nefrite acuta nel corso di malattia intercorrente.

#### PATOGENESI DELL' ALBUMINURIA.

Molto si è discusso sulla patogenesi dell'albuminuria tra i sostenitori di una lesione renale, sia pure minima, e quelli che la negavano.

Leube ammise per anomalia congenita una porosità dell'epitelio glomerulare che permetteva il passaggio nelle urine dell'albumina del sangue.

Rosenbach ha parlato di albuminuria regolarizzatrice, perchè l'albuminuria stava a dimostrare che nel sangue circolante trovavasi un eccesso di albumina che era necessario eliminare.

Noorden ritiene che avvenga un cambiamento molecolare nell'albumina circolante nel sangue, per cui l'albumina stessa verrebbe ad essere eliminata come sostanza estranea; e Mariano Semmola sostenne che l'albumina del sangue, più o meno modificata per *discrasia sanguigna*, e diventata più diffusibile, passasse per il rene dapprima illeso, ma che dopo qualche tempo si alterava per il passaggio anormale dell'albumina. In contrapposto alla teoria di Semmola vi è la dottrina di Heidenheim-Murri, secondo i quali il glomerulo finchè ri-



mane integro non lascia passare l'albumina la quale passerebbe nelle urine invece per una lesione anche minima nella vita o nella nutrizione degli endoteli che può essere prodotta o dalla ischemia dell'organo o dalla iperemia passiva, o dalla contropressione (legatura dell'uretere).

Senator (*Deutsche mediz. Wochen*, n. 50, 1904) afferma di essersi sempre più persuaso che se non tutti, per lo meno la maggior parte dei casi di albuminuria intermittente rappresentano stati di leggera irritazione od infiammazione a carico dei reni, e che essi terminano con la guarigione, ma possono anche dar luogo ad una nefrite cronica diffusa.

E siccome alcune albuminurie (ortostatiche, digestive, da bagni freddi, ecc.) non si verificano in tutti gli individui che si assoggettano alla stessa causa, ma solo in alcuni, egli ammette in costoro una speciale predisposizione individuale congenita od acquisita dei vasi o del sistema nervoso, ovvero di alcuni organi speciali, soprattutto dei reni.

Lécorché e Talamon ammettono una lesione renale magari preesistente, perchè altrimenti, essi dicono, non si spiegherebbe perchè l'albuminuria da fatica muscolare si manifesti solo in alcune persone e l'ingestione di uova non provoca albuminuria in tutti gli individui, ma solo in coloro i quali a distanza più o meno lunga di tempo dagli esperimenti dimostrano segni di Brightismo.

L'autoesperienza di Cl. Bernard convalida questa tesi.

Griswold (*New-York medical Journal*, 1884) considera gli albuminurici da digestione, da fatica, ecc., come nefritici latenti, e sostiene che si debba escludere dall'assicurazione-vita l'assicurando nel quale si constatò albuminuria da fatica muscolare.

Castaigne fa notare che perchè si possa parlare di discrasia sanguigna si dovrebbe provare che le albumine ordinarie che si riscontrano nelle urine differiscono da quelle del sangue.

Invece è provato che la serina e la globulina si trovano nelle urine nella stessa proporzione che nel sangue circolante.

A coloro i quali, riscontrando albuminuria in seguito ad iniezione sottocutanea di bianco d'uovo, di peptone, ed in genere di albumine estranee al siero di sangue, affermano che l'albumina eterogenea introdotta si è comportata come un'albumina di origine discrasica e si è eliminata per il rene, Castaigne in base alle sue esperienze afferma che l'albuminuria in quei casi è segno di precedente lesione renale, ovvero che il passaggio di queste sostanze irritanti per gli elementi renali ha determinato la lesione renale, così come avviene per le sostanze tossiche in genere. Egli quindi ammette in ogni caso, a base dell'albuminuria, una lesione renale che non bisogna negare, egli dice, sotto il pretesto che in molti casi è superficiale, passeggera e curabile.

Senator, Leube, Capitan ed altri, in seguito a numerosi esami di urine di soggetti in apparenza sani, ammisero le albuminurie fisiologiche, ma da esperienze successive risulta che quelle sono albuminurie tossiche da tossine della fatica. (V. alb. da sforzi corporei).

Teissier e Bouchard parlano di albuminurie funzionali senza lesioni renali. Ma anche in questi casi si deve riconoscere una minore resistenza del rene ed



un'anormale permeabilità del rene all'albumina, come hanno dimostrato Castaigne e Rathery.

Questi individui sono molto facili all'albuminuria provocata e presentano albumina nelle urine per minime intossicazioni o infezioni.

Mya (*Malattie dei reni nel Trattato italiano di patologia e terapia medica*) attribuisce l'albuminuria ad una « alterazione funzionale che per una certa « categoria di casi non ha riscontro esatto e ben determinato in lesioni morfologicamente apprezzabili di questi elementi (vasi del glomerulo, epitelio « delle capsule glomerulari, e forse anche epiteli dei tuboli contorti), in « un'altra categoria di casi molto estesa il riscontro anatomo-patologico è « palese se bene varia nella forma e nella estensione. Il meccanismo fisiopatologico che presiede quindi alla produzione dell'albuminuria è qualitativamente identico in tutti i casi, varia solo quantitativamente in relazione « con la varietà e con l'energia dell'agente patogeno, con la maggiore o minore « resistenza congenita od acquisita dell'organo ».

Egli quindi ammette in ogni caso di albuminuria un'alterazione renale più o meno apprezzabile.

E Maragliano (*Cronaca della Clin. med. di Genova*, 1915) afferma che ogni volta che esiste albumina nelle urine con tutti i dati che la fanno ritenere di origine renale, si deve ammettere una turbata nutrizione e resistenza del tessuto renale. Per l'autore l'urina di un soggetto perfettamente sano non deve presentare traccia alcuna di albumina.

Le cosiddette albuminurie fisiologiche rispondono ad un concetto del tutto erroneo. L'albuminuria indica sempre qualche cosa di anormale, di patologico: un'alterazione dell'epitelio renale.

Quale è la sede della eliminazione dell'albumina?

In base alle esperienze sulla rana di Nussbaum e di Overbech fu ammesso che l'unica sede fosse il glomerulo. Castaigne ammette non una semplice filtrazione dell'albumina attraverso il glomerulo renale, ma una lesione glomerulare: glomerulo voluminoso, anse estese, presenza di essudato nella cavità tra le anse e la capsula del Bowman. Quindi l'albumina per diapedesi infiammatoria uscirebbe dai capillari del glomerulo e passerebbe nell'urina. Ma le sedi dell'eliminazione dell'albumina possono essere anche i tubuli contorti, come fu descritto da Senator e dimostrato dalle ricerche di Castaigne e Rathery, dalle quali è risultato che si può avere albuminuria per citolisi dell'epitelio dei tubuli contorti, cioè dalle granulazioni albuminose delle cellule, che passano nell'urina. Queste granulazioni hanno costantemente tendenza a riformarsi a spese delle albumine del sangue, ma esse vengono continuamente distrutte fino all'estinzione del processo morboso, e quindi l'albuminuria persiste sino a che dura l'intossicazione.

Ma basta a spiegare tutte le albuminurie l'anormale permeabilità renale, questo stato di debilitamento renale, questa lesione più o meno apprezzabile del rene? Come spiegare le albuminurie intermittenti?

È necessario quindi ammettere che altre cause agiscono sul rene debilitato, meopratico, e che siano capaci di provocare solo in alcuni momenti



l'albuminuria, che scompare appena cessano di agire quelle cause che operano sul rene.

Queste cause, che chiameremo extra-renali, possono essere *meccaniche* come nell'albuminuria ortostatica, nei vizi di cuore, nelle gravidanze, nell'albuminuria nervosa ecc.; tossiche come nell'albuminuria digestiva (gastrica, intestinale ed epatica) o come nell'albuminuria pretubercolare o paratubercolare, nelle infezioni acute o croniche, nelle intossicazioni croniche e nelle malattie del ricambio, ecc.

Si ammette che quando le tossine producono lesioni degenerative, l'albuminuria è soprattutto tubulare; se invece le tossine hanno azione vasodilatatoria, l'albuminuria è piuttosto glomerulare.

Per cui dal punto di vista patogenetico, fermo restando che per la produzione di albuminuria è necessaria un'anormale permeabilità del rene e quindi una minore resistenza dell'organo, tenendo conto delle cause che valendosi di questa meiorpragia renale determinano l'albuminuria, si possono dividere tutte le albuminurie in meccaniche e tossiche.

Hutinel (*Progrès méd.* n. 2, 1914) ammette che lo stato di debolezza renale (Castaigne) può essere acquisito o molto spesso ereditario: esso riconosce per origine una distrofia (Hutinel) di ordine tossico o infettivo (Marfan) accompagnata qualche volta da turbe circolatorie che contribuiscono a modificare la vitalità dell'endotelio renale ed a determinare l'albuminuria intermittente.

Fu sostenuto che l'aumento di pressione arteriosa provocasse albuminuria.

Le esperienze di Runeberg confermate da Lecorché e Talamon hanno dimostrato che il rallentamento della corrente sanguigna determina alterazioni passeggere dell'epitelio renale colpito ha citolisi protoplasmatica. Quanta parte spetti al sistema nervoso nella diminuita velocità sanguigna non è facile stabilirlo.

#### DIAGNOSI DELLE VARIE FORME DI ALBUMINURIA NON NEFRITICA.

Constatata la presenza di albumina nelle urine di un individuo ed esclusa la diagnosi di albuminuria spuria o di nefrite, è necessario determinare quale la forma di albuminuria da cui l'individuo è affetto.

L'anamnesi raccolta bene, l'esame obiettivo accurato e l'esame delle urine ripetuto nelle varie ore della giornata serviranno ad una esatta diagnosi.

Con l'esame frazionato delle urine ripetutamente eseguito nei modi indicati in precedenza, si accerterà se l'individuo è affetto da albuminuria costante od intermittente; si studierà il ritmo dell'albuminuria; si constateranno gli effetti del passaggio dalla stazione sdraiata alla eretta, l'influenza dei pasti, della fatica, ecc.

La constatazione all'esame obiettivo di vizio di cuore, di arteriosclerosi, di gravidanza, di tubercolosi, di angina, ecc., servirà a far diagnosticare una albuminuria sintomatica della malattia da cui è affetto il paziente.

Il conoscere le malattie pregresse dell'individuo (p. es., nefrite, diabete, ecc.), le abitudini di vita (alcolismo, ecc.), la professione (verniciatore, ecc.) serviranno al medico quale preziosa indicazione per la diagnosi delle forme di albuminuria da cui l'individuo è affetto.



## PROGNOSI DELLE ALBUMINURIE.

Abbiamo già visto come la prognosi varia a seconda delle varie forme di albuminuria: dall'albuminuria della pubertà che scompare con l'età adulta, all'albuminuria della gravidanza che scompare col puerperio, all'albuminuria arteriosclerotica, che può essere il primo segno una nefrite che si potrà stabilire dopo un periodo di tempo più o meno lungo. Degli autori alcuni sono più ottimisti, altri più riservati. Lecorché e Talamon negano che si abbiano sempre tali elementi di giudizio da poter differenziare l'albuminuria che terminerà con la guarigione perfetta da quella che finirà per dar luogo ad una nefrite.

Le condizioni generali dell'individuo si possono mantenere buone anche nelle forme gravi di nefrite nel periodo di compenso.

La quantità di albumina scarsa si può avere anche nel rene grinzoso, così come una forte quantità di albumina si può avere in nefriti acute che possono volgere rapidamente a guarigione: Talamon afferma che una persistente proporzione elevata di albumina accompagnata a poliuria (2 a 4 litri) è sempre di prognosi grave.

Bouchard afferma che l'albumina che coagulando precipita in fondo alla provetta, formando un coagulo retrattile, è di prognosi più grave, ed indica l'esistenza di una nefrite; mentre se l'albumina dà un coagulo non retrattile, granuloso, si può escludere l'idea della nefrite.

Sebbene Capitan, Lépine, Cazeneuve e Rodet abbiano dimostrato che basta allungare l'urina con dell'acqua o aggiungere del sale o dell'acido per rendere a volontà l'urina retrattile o no, pure Castaigne pensa che l'albuminuria non retrattile è l'appannaggio delle nefriti passeggere e rapidamente curabili, mentre l'albuminuria retrattile si constata nelle urine dei malati colpiti da nefrite grave.

Si chiama quoziente albuminoso il rapporto tra siero-albumina e siero-globulina: esso è uguale:

$$\frac{\text{siero-albumina } 4,5}{\text{siero-globulina } 3,1} = 1,45$$

Per Lecorché e Talamon l'abbassamento del quoziente albuminoso è sempre segno di aggravamento, e la prognosi diventa gravissima se il quoziente albuminoso scende al disotto di 1. Csatory spiega le variazioni del quoziente albuminoso con la modificazione di celerità della circolazione a livello del glomerulo: un quoziente elevato indica che il cuore ha conservato la sua energia, un quoziente basso è segno di ostacolo alla circolazione.

T. B. Barringer (*Archives of internal medicine*, 15 giugno 1912) afferma che l'albuminuria renale senza cilindri si trova più spesso nei giovani: eccezionalmente essa è un sintomo di nefrite incipiente, deve essere piuttosto considerata come segno di diminuita resistenza organica che può predisporre alla tubercolosi. La mortalità tra questi individui è più alta che tra gli individui normali.

I casi di albuminuria con pochi cilindri ialini non hanno alcun rapporto speciale con l'età.

In questo gruppo la mortalità è al disopra del normale.



Gli individui con albuminuria e cilindri granulosi hanno una mortalità assai superiore a quella degli individui normali ed una grande tendenza alle malattie renali ed arteriose; più di quelli del gruppo precedente.

Qualunque sia il reperto urinario l'età è un fattore nella prognosi della albuminuria, giacchè l'età giovane è una difesa contro una nefrite definitiva.

Io ritengo che nello stabilire la prognosi di una albuminuria si deve tener conto dei sintomi generali ed a carico degli apparecchi cardiovascolare, digerente, nervoso, ecc., della sindrome urinaria (quantità delle urine nelle 24 ore, densità di esse, ipertossicità urinaria) e specialmente dello stato della permeabilità e funzionalità renale. Ricordando che Dieulafoy ammonisce come nelle affezioni renali il pericolo è rappresentato non da quello che passa attraverso i reni, ma da quello che non passa.

La durata delle albuminurie può essere varia.

Johnson ricorda il caso di un individuo affetto da albuminuria in relazione con una malattia infettiva pregressa che guarì dopo sette anni con le sole norme di igiene.

Teissier comunica che di 16 casi affetti da albuminuria ciclica riferiti dal suo allievo Marley nel 1887, 13 erano perfettamente guariti nel 1900. E lo stesso Teissier, tenendo conto delle osservazioni del padre di lui, annunzia che in un individuo l'albuminuria al 3 % è durata 30 anni, ed in un altro un'albuminuria in dipendenza di una nefrite scarlattinosa è durata 25 anni.

Mya riporta il caso di un giovane ufficiale di marina affetto da albuminuria intermittente dipendente da pregressa nefrite scarlattinosa, il quale continuava la sua faticosa professione. Egli aveva avuto un grave morbillò dopo la constatazione dell'albuminuria, e successivamente sifilide ed intensa blenorragia, e aveva presentato solo aumento transitorio dell'albuminuria preesistente.

Per cui la prognosi dell'albuminuria *quo ad longevitatem* sarà varia a seconda delle forme di albuminuria da cui l'individuo è affetto: più favorevole, per es., nell'albuminuria ortostatica, più riservata, invece, nelle albuminurie residuali, nell'arteriosclerosi, ecc.

Ad ogni modo non si deve dimenticare che gli albuminurici presentano una minore resistenza renale variabile per grado a seconda delle forme di albuminuria da cui sono affetti.

Ho voluto esaminare la funzionalità renale in persone affette da albuminuria non nefritica e mi sono servito della azoturia sperimentale secondo il metodo Albarran-Pirondini. Non è scevro certo di critiche, l'esame della funzionalità renale mediante l'azoturia sperimentale, ma a me sembra che dopo le critiche severissime fatte agli altri metodi un tempo in voga (eliminazione del bleu di metilene, florizina, ecc.), un metodo che trova ancora dei seguaci sia quello da me prescelto, sebbene ora, in seguito specialmente ai lavori americani, si dia molta importanza al peso specifico delle urine delle varie ore della giornata tenendo conto delle sostanze ingerite. Io ho proceduto nel seguente modo:

Di mattina a digiuno ho raccolte le urine di una mezz'ora degli esami-



nandi, indi continuando a tenere sempre a letto e a digiuno i pazienti, ho somministrato loro 10 gr. di urea Merk sciolta in 300 gr. di acqua distillata ed ho continuato a raccogliere le urine per sette mezze ore successive, tenendo conto specialmente della quantità di urina emessa in ogni mezz'ora e della quantità di urea in essa contenuta.

Gli individui da me sottoposti all'esperimento sono stati i seguenti:

1° S. V., di anni 23, studente di medicina, con genitori viventi, nessun fratello o sorella morti; ha sofferto il morbillo a 4 anni; nel 1917 ebbe nefrite (albuminuria 5 ‰, numerosi cilindri granulosi e jalinii, emazie leucociti, ecc., e nel settembre 1917 fu dimesso dall'ospedale militare con tre mesi di convalescenza, essendo scomparsa ogni traccia di albumina nell'urina. Da quel tempo, — egli racconta — che, se si sottopone a strapazzi fisici, oppure beve qualche bicchiere di vino (egli è astemio), avverte facilmente cefalea e senso di spossatezza quasiché fosse stato fortemente bastonato; ed allora se egli esamina le proprie urine trova all'esame chimico presenza di albumina 0.25-0.50 ‰, mentre l'esame microscopico è completamente negativo. Nega lues. Esame obiettivo: costituzione regolare, piuttosto magro; apparecchio glandolare linfatico normale; nulla a carico degli organi toracici e addominali; sistema nervoso integro; pressione arteriosa mm. 150 Hg. alle ore 19,30, circa 1/2 ora dopo il pasto della sera.

Il 25 febbraio l'esame delle urine dette il seguente risultato: colore giallo; reazione acida; peso specifico a 15° 1014; albumina 0.50 ‰.

Esame microscopico del sedimento centrifugato per 20 minuti: negativo.

In data 5 aprile 1918, urina emessa alle ore 19,30: colore ambra; reazione acida; peso specifico a 15° 1027; urea gr. 16.65 ‰; albumina assente.

Esame microscopico del sedimento centrifugato per 20 minuti: negativo.

In data 7 aprile 1918, urina raccolta 3 ore dopo il pasto: colore ambra; reazione acida; peso specifico a 15° 1024; urea gr. 14.09 ‰; albumina assente.

Nel sedimento centrifugato: parecchi urati amorfi, rare cellule epiteliali pavimentose, qualche cristallo d'acido urico.

Urine raccolte alla mattina dopo la sveglia, ore 6,30: colore ambra chiaro; reazione acida; peso specifico a 15° 1016; urea gr. 12.81 ‰; albumina assente.

Nel sedimento centrifugato: scarsi urati amorfi.

In data 1° maggio 1918, dopo una lunga passeggiata: urina raccolta alle ore 18: colore ambra; reazione acida; peso specifico a 15° 1020; urea gr. 14.09 ‰; albumina tracce non dosabili.

Nel sedimento: alcuni cristalli d'acido urico, rari leucociti; rarissime cellule epiteliali pavimentose.

In data 2 maggio 1918, dopo un bagno: colore paglierino; reazione acida; peso specifico a 15° 1006; urea gr. 8.96 ‰; albumina leggerissime tracce.

Scarsi urati all'esame microscopico del sedimento centrifugato.

• In data 8 maggio 1918, sottopongo l'esaminando alla azoturia sperimentale col seguente risultato:



Ore 7	Quan- tità di urina emessa	Rea- zione	Peso specif. a 15°	Alb umina	Urea 0/00	Quantità assoluta di urea gr.	Sedimento	Annotazioni
7.30	C <sup>3</sup> 15	acida	—	0.10 ‰	gr. 11.73	gr 0.17	scarse cellule epite- liali e rarissimi leucociti	Si fa urinare l'esa- minando. Si fan- no quindi ingerire gr. 10 di urea Merk in gr. 300 di acqua distillata
8	» 75	»	1005	tracce minime	» 10.43	» 0.78	qualche rarissima cellula epiteliale	
8.30	» 400	»	1001	assente	» 6.52	» 2.61	negativo	
9	» 75	»	1008	tracce minime	» 13.04	» 0.97	qualche rarissima cellula epiteliale	
9.30	» 55	»	1013	tracce minime	» 18.25	» 1.00	scarse cellule epite- liali e qualche leucocito	—
10	» 60	»	1010	assente	» 16.95	» 1.01	qualche rara cellula epiteliale	—
10.30	» 40	»	—	»	» 10.43	» 0.41	Id.	—
11	» 45	»	—	»	» 13.04	» 0.58	rarissime cellule epi- teliali e qualche rarissimo leucoc.	—

2° M. N., di anni 37, contadino, attualmente soldato. Nulla nel gentilizio; a 26 anni ha preso moglie, dalla quale ha avuto 4 figli, non aborti; nessuna malattia, tranne infezione malarica all'età di 32 anni, durata sei mesi. Abile incondizionatamente al servizio militare, è stato 2 anni alla fronte fino al 24 ottobre 1917, quando fu inviato in ospedale per ferita d'arma da fuoco alla testa, che interessò solo il cuoio capelluto, di cui è guarito in breve tempo.

Nega lues e morbi venerei. È stato forte bevitore di vini pugliesi, fino a bere cinque litri di vino al giorno; attualmente beve da parecchi mesi 1/4 di litro di vino al giorno abitualmente, e ogni 3-4 giorni circa, alla sera, aggiunge ancora un mezzo litro di vino. Egli racconta che da qualche mese la mattina successiva alla sera in cui ha bevuto una maggior quantità di vino, avverte cefalea frontale, stanchezza generale e la sensazione quasi avesse avuto una solenne bastonatura.

Tale disturbo dura per circa tre ore e poi scompare.

Esame obbiettivo: uomo robusto; cute e mucose visibili ben colorite; costituzione scheletrica regolare; pannicolo adiposo normalmente sviluppato; buone masse muscolari; non si palpano glandole nelle varie stazioni glandolari linfatiche; organi toracici e addominali sani; sistema nervoso integro; pressione arteriosa normale.

Esame delle urine emesse alle ore 18: colore ambra-chiaro; aspetto limpido; sedimento assente; odore normale; reazione acida; peso specifico a 15° 1022; albumina lievi tracce; glucosio assente.

All'esame microscopico del sedimento centrifugato per 20 minuti parecchi piccoli cilindri ialini, alcuni cilindroidi, rare cellule epiteliali pavimentose.

In data 15 maggio 1918, sottopongo il M. N. all'azoturia sperimentale col seguente risultato (alle ore 5.30 si fa urinare l'esaminando):



Ore	Quantità di urina emessa	Reazione	Peso specif. a 15°	Albumina	Grammi di urea ‰	Quantità assoluta di urea	Esame microscopico del centrifugato	Annotazioni
6	cmc. 10	acida	—	tracce	gr. 20.49	gr. 0.20	parecchi cilindri jalinici, rari cristalli di acido urico; pochi cilindroidi	Si fanno quindi ingerire gr. 10 di urea Merck in grammi 300 di acqua distillata
6.30	» 40	»	—	»	» 20.49	» 0.82	alcuni cilindri jalinici; rari cristalli di urato sodico	—
7	» 60	»	—	tracce minime	» 16.65	» 0.99	cellule epiteliali pavimentose; rari cristalli di urato sodico	—
7.30	» 40	»	—	»	» 17.93	» 0.71	abbondanti urati amorfi; rare cellule epiteliali pavimentose	—
8	» 20	»	—	tracce	» 17.93	» 0.35	parecchi urati amorfi; rare cellule epiteliali pavimentose	—
8.30	» 40	»	—	tracce minime	» 19.21	» 0.76	urati amorfi; rare cellule epiteliali; rarissimi cilindri jalinici	—
9	» 35	»	—	»	» 19.21	» 0.67	rare cellule epiteliali urati amorfi	—
9.30	» 40	»	—	»	» 19.21	» 0.76	urati amorfi; rari leucociti	—

3° L. D'A., di anni 14, studente. Il padre ha sofferto di calcolosi renale; la madre, i fratelli e le sorelle sono viventi ed in buona salute. A 12 anni è stato affetto da tenia per circa sei mesi. Nel dicembre u. s. avvertiva qualche volta senso di palpitazione di cuore, per cui mi fu inviato un campione di urine. L'esame di esso fece notare albuminuria 2 ‰ e nel sedimento centrifugato rari piccoli cilindri jalinici. 10 giorni dopo il ragazzo si mise a letto con febbre ed influenza, di cui guarì in pochi giorni, quindi tornò a scuola. Nel marzo accusava qualche volta cefalea lieve, facile stanchezza, senso di palpitazione di cuore; l'esame obiettivo faceva rilevare: ragazzo discretamente sviluppato, non molto alto e piuttosto magro; cute e mucose visibili rosee; scheletro regolare, tranne una lieve lordosi della colonna lombare; pannicolo adiposo normalmente sviluppato; discrete masse muscolari; nulla di anormale a carico dei polmoni; apparecchio circolatorio normale; pressione arteriosa alle ore 16, circa 3 ore dopo il pasto, 130-140 mm. Hg.; organi addominali sani; sistema nervoso integro.

Il 15 marzo 1918, dopo una lunga passeggiata, l'esame delle urine faceva notare: colore ambra chiaro; aspetto limpido; sedimento assente; odore sui generis; reazione acida; peso specifico a 15° 1021; albumina 0.35 ‰; glucosio assente.

All'esame microscopico del sedimento centrifugato per 20 minuti: urati amorfi, rari cristalli di acido urico.

In data 10 aprile, l'esame delle urine emesse alla mattina subito dopo alzato da letto dava il seguente risultato: colore ambra; aspetto limpido; sedimento assente; peso specifico a 15° 1023; urea gr. 19.21 ‰; albumina 0.50 ‰; glucosio assente; indacano assente; cloruri normali; fosfati normali.

Nel sedimento centrifugato per 20 minuti: urati amorfi, rare cellule epiteliali pavimentose, rari leucociti.

Nella stessa giornata l'esame delle urine emesse un'ora dopo alzato dal letto diede i seguenti risultati: colore paglierino; aspetto limpido; sedimento



assente; reazione acida; peso specifico a 15° 1017; urea gr. 12.81 ‰; albumina 1 ‰; glucosio assente; indacano assente; cloruri normali; fosfati normali.

All'esame microscopico del sedimento centrifugato per 20 minuti: rare cellule epiteliali pavimentose, parecchi urati amorfi, rarissimi piccoli cilindri jalini.

Il 15 aprile l'esame delle urine emesse alla mattina stando in letto fece notare: colore giallo ambra; aspetto limpido; sedimento assente; odore sui generis; reazione acida; peso specifico a 15° 1019; urea gr. 23.05 ‰; albumina 0.25 ‰; glucosio assente; indacano tracce; cloruri normali; fosfati normali.

Nel sedimento centrifugato: rari leucociti, rare cellule epiteliali pavimentose, scarsi urati.

In data 28 aprile, le urine raccolte dopo un bagno tiepido in vasca: colore giallo pallido; aspetto limpido; sedimento assente; reazione acida; peso specifico a 15° 1009; urea gr. 10.24 ‰; albumina 1 ‰; glucosio assente; acetone assente; indacano assente; cloruri normali; fosfati normali.

All'esame microscopico del sedimento centrifugato per 20 minuti: molte cellule epiteliali pavimentose, alcuni leucociti, rarissimi piccoli cilindri jalini.

Nello stesso giorno l'esame delle urine emesse tre ore dopo il pasto faceva notare: colore giallo ambra; aspetto limpido; sedimento assente; reazione acida; peso specifico a 15° 1018; urea gr. 11.52 ‰; albumina gr. 0.10 ‰; glucosio assente; acetone assente; indacano assente; cloruri normali; fosfati normali.

All'esame microscopico: rare cellule epiteliali pavimentose, qualche cristallo di acido urico, urati amorfi.

Ho voluto esaminare le urine delle varie ore di una stessa giornata e ne ho ottenuto il seguente risultato:

1° maggio 1918. Ore 7, urine emesse stando a letto: colore ambra chiaro; aspetto limpido; sedimento assente; odore sui generis; reazione acida; peso specifico a 15° 1023; urea gr. 12.81 ‰; albumina 0.10 ‰; glucosio assente; acetone assente; indacano assente; pigmenti biliari assenti; pigmenti ematici assenti; cloruri normali; fosfati normali.

Nel sedimento centrifugato: qualche piccolo cilindro jalino, cristalli di ossalato di calcio.

Urine emesse alle ore 9, dopo essersi alzato, da due ore, dal letto: colore paglierino; aspetto limpido; sedimento assente; reazione acida; peso specifico a 15° 1020; urea gr. 12.81 ‰; albumina 0.75 ‰; glucosio assente; acetone assente; indacano assente; pigmenti ematici assenti; cloruri normali; fosfati normali.

Nel sedimento centrifugato: parecchi leucociti, rarissimi piccoli cilindri jalini.

Urine emesse alle ore 12 dopo aver fatto un bagno tiepido: colore paglierino chiaro; aspetto limpido; sedimento assente; reazione acida; peso specifico a 15° 1006; urea gr. 7.68 ‰; albumina tracce non dosabili; glucosio assente; acetone assente; indacano assente; pigmenti ematici assenti; cloruri normali; fosfati normali.

Nel sedimento centrifugato: rari leucociti, parecchie cellule epiteliali pavimentose, qualche cristallo di acido urico.

Urine emesse alle ore 16, tre ore dopo il pasto: colore paglierino; aspetto limpido; sedimento assente; reazione acida; peso specifico a 15° 1020; urea gr. 15.37 ‰; albumina presente 0.05 ‰; glucosio assente; acetone assente; indacano assente; pigmenti ematici assenti; cloruri normali; fosfati normali.

Nel sedimento centrifugato: qualche cilindro jalino, pochi leucociti, cellule epiteliali pavimentose.

Urina emessa alle ore 19, dopo una passeggiata: colore paglierino; aspetto leggermente opalescente; sedimento assente; odore sui generis; reazione acida; peso specifico a 15° 1012; urea gr. 11.52 ‰; albumina tracce non dosabili; glucosio assente; acetone assente; indacano assente; pigmenti ematici assenti; cloruri normali; fosfati normali.

Nel sedimento centrifugato: scarsi urati.

Urine emesse alle ore 22, prima di andare a letto: colore ambra chiaro; aspetto limpido; sedimento assente; reazione acida; urea gr. 10.24 ‰; albu-



mina gr. 3 ‰; glucosio assente; indacano assente; pigmenti ematici assenti; cloruri normali; fosfati normali.

Nel sedimento centrifugato: abbondanti urati amorfi, rari piccoli cilindri jalini, rarissimi leucociti.

Urina emessa alle ore 24, stando in letto: colore paglierino; aspetto limpido, sedimento assente; reazione acida; peso specifico a 15° 1012; urea grammi 11.52 ‰; albumina 0.10 ‰; glucosio assente; acetone assente; indacano assente; cloruri normali; fosfati normali.

Nel sedimento centrifugato: urati amorfi, cellule epiteliali pavimentose.

In data 6 maggio 1918. Urina emessa alle ore 22, prima di andare a letto: colore ambra; aspetto limpido; sedimento assente; reazione acida; peso specifico a 15° 1022; urea gr. 14.09 ‰; albumina gr. 0.60 ‰; glucosio assente; acetone assente; pigmenti biliari assenti; pigmenti ematici assenti; cloruri normali; fosfati normali.

Nel sedimento centrifugato: alcuni cristalli di acido urico e di urato sodico, urati amorfi, parecchi cilindri jalini e qualcuno finemente granuloso, rarissimi cilindri epiteliali.

Durante tutto questo periodo di tempo il ragazzo ha frequentato regolarmente e frequenta ancora la scuola e non ha accusato alcun disturbo subiettivo, tranne qualche volta palpitazione cardiaca per breve tempo e più spesso senso di stanchezza. Interrogato, risponde sempre di sentirsi perfettamente bene.

In data 9 maggio ho sottoposto il ragazzo all'azoturia sperimentale.

Ore	Quantità di urina emessa	Reazione	Peso specif. a 15°	Gram. di urea ‰	Quantità assoluta di urea gr.	Albumina	Sedimento centrifugato	Annotazioni
5	—	—	—	—	—	—	—	Si fa urinare l'esaminando. Si fa ingerire la soluzione di gr. 10 di urea Merk in gr. 300 di acqua distillata
5.30	cmc. 30	acida	—	8.96	8.26	tracce minime	parecchi cristalli di acido urico e di urato sodico; rare cellule epiteliali pavimentose	—
6	» 50	»	1008	15.37	0.76	assente	rari cristalli di acido urico; rare cellule epiteliali pavimentose	—
6.30	» 200	»	1000	7.68	1.53	»	rarissimi cristalli di acido urico; rare cellule epitel. pavimentose	—
7	» 75	»	1002	6.40	0.48	»	alcuni cristalli di acido urico; cellule epiteliali pavimentose	—
7.30	» 75	»	1012	7.68	0.57	tracce minime	parecchi cristalli di acido urico e di urato sodico; rare cellule epiteliali pavimentose	—
8	» 50	»	1015	5.12	0.25	»	rari cristalli di acido urico; un solo piccolo cilindro jalino	—
8.30	» 30	»	—	19.21	.57	»	cellule epiteliali pavimentose; un solo piccolo cilindro jalino; rari cristalli di acido urico	—
9	» 35	»	—	25.62	0.89	»	molte cellule epiteliali pavimentose; rari leucociti; un solo cilindro jalino	—

4° C. L., muratore, di anni 18, degente per cardiopatia mitralica nella sala del R. Istituto di patologia speciale medica della Università di Roma, diretto dal prof. comm. Eugenio Rossoni, al quale invio ringraziamenti per avermene permesso lo studio. Genitori ed 8 fratelli viventi. A 10 anni ha sofferto reumatismo articolare, ne residuò vizio mitralico. Il 26 aprile fu ricoverato nella sala annessa all'Istituto di patologia medica, in stato di iposistolia.

L'esame delle urine faceva rilevare:

28 maggio 1918: quantità delle 24 ore cmc. 600; colore ambra; aspetto limpido; reazione acida; peso specifico a 15° 1027; albumina tracce; glucosio assente.



Nel sedimento centrifugato: urati amorfi.

Il 4 maggio, sottopongo il P. L., alla prova dell'azoturia.

Ore	Quantità emessa	Peso specif. 15 %	Urea ‰	Quantità assoluta di urea	Reazione	Albumina	Sedimento	Annotazioni
7	—	—	—	—	—	—	—	Si fa urinare l'esaminando
7.30	cmc. 10	—	11.73	0.11	acida	tracce	negativo	Si fa ingerire la soluzione di gr. 10 di urea in 300 grammi di acqua distillata
8	» 125	1005	13.0	1.63	»	tracce minime	pochissimi urati amorfi	—
8.30	» 75	1006	15.64	1.17	»	»	Idm.	—
9	» 50	1013	13.04	0.65	»	tracce	urati amorfi	—
9.30	» 35	—	13.04	0.45	»	»	Idm.	—
10	» 50	1009	9.12	0.45	»	tracce minime	negativo	—
10.30	» 35	—	11.73	0.41	»	tracce	Idm.	—
11	» 40	—	11.73	0.46	»	»	scarsi urati amorfi	—

Ho quindi voluto confrontare i risultati dell'azoturia sperimentale ottenuti in questi quattro casi di albuminuria con quelli ottenuti in un soggetto affetto da nefrite subacuta ed in un individuo assolutamente sano.

5° M. E., donna di casa, nubile, di 21 anni. Ha genitori, tre sorelle ed un fratello viventi e sani. Nessuna malattia importante nell'anamnesi personale. Da un anno lavorava in ambiente umido, in una osteria. Dagli ultimi giorni di marzo accusa forte stanchezza, edema delle palpebre, e da circa la metà di aprile gonfiore alle gambe, affanno da sforzo; quantità giornaliera delle urine diminuita e le urine erano di aspetto emorragico. Spesso cefalea. Pochi giorni prima dell'ingresso in ospedale cefalea intensa, gonfiore della faccia, vomito e nausea per i cibi. Non febbre. Il 26 aprile 1918 è ricoverata nella sala annessa all'Istituto di patologia speciale medica della R. Università di Roma con diagnosi di nefrite subacuta.

Esame delle urine, 27 aprile 1918: quantità delle 24 ore 500 cmc.; colore ambra carico; aspetto leggermente opalescente; reazione acida; peso specifico a 15° 1020; albumina 1 ‰; glucosio assente.

All'esame microscopico del sedimento centrifugato: molte cellule epiteliali pavimentose, alcuni leucociti, parecchie emazie per lo più scolorite, scarsi cilindri granulosi, molti cilindri ialini e ialino-granulosi.

In data 4 maggio, ho somministrato all'inferma l'urea, ed eccone i risultati:



Ore	Quantità emessa	Reazione	Urea ‰	Quantità assoluta di urea	Albumina ‰	Sedimento	Annotazioni
7	—	—	—	—	—	—	Si fa urinare l'esaminando
7.30	25	acida	7.82	0.19	0.30	abbondanti cellule epiteliali e leucociti; emazie, cellule renali; scarsi cilindri ialini ed epiteliali	—
8	40	»	13.04	0.52	0.25	molti urati; parecchie cellule epiteliali e leucociti; qualche emazia; rari cilindri ialini; qualcuno con epitelio aderenti; cellule renali	—
8.30	35	»	9.12	0.31	0.10	Idm.	—
9	25	»	14.36	0.35	0.10	Idm.	—
9.30	20	»	9.12	0.18	0.15	urati amorfi; scarse cellule epiteliali e leucociti	—
10	24	»	11.73	0.28	0.12	Idm.	—
10.30	20	»	10.43	0.20	0.10	molte cellule epiteliali pavimentose; molti leucociti; alcune cellule renali; parecchie emazie	—
11	20	»	11.73	0.23	0.10	Idm.	—

Il soggetto normale è un soldato ricoverato all'ospedale militare di riserva n. 4, in Roma.

#### ALBUMINURIA ED ASSICURAZIONE SULLA VITA.

Ho già accennato che Griswold (1884) è del parere che un'assicurando nelle urine del quale si riscontri un'albuminuria dopo una fatica muscolare debba essere escluso dall'assicurazione sulla vita.

Al Congresso dei medici delle assicurazioni-vita tenutosi a Leeds (Inghilterra) nel 1889, Johnson racconta che per un certo periodo di tempo i direttori delle Compagnie lo pregavano di evitare l'esame delle urine degli assicurandi, perchè costoro si annoiavano e quasi se ne offendevano. Successivamente però l'esame delle urine fu esteso a tutti gli assicurandi. Johnson ritiene che gli albuminurici debbano essere rifiutati, o almeno accettati con soprapremio.

Il Weil-Mantou nel *Manuel du médecin d'assurance sur la vie* (Paris), è dell'opinione che bisogna respingere i candidati all'assicurazione-vita colpiti da albuminuria.



Il Mareau nel *Dictionnaire de médecin à l'usage des assurances sur la vie* (Paris, 1890) consiglia di accettare:

1° Ogni assicurando colpito da albuminuria transitoria sopraggiunta nel corso o all'infuori di una piressia, a condizione che quest'albuminuria sia sparita da molto tempo, che la causa di essa non abbia compromesso la salute per l'avvenire, e che non abbia alcuna possibilità di recidiva.

2° Ogni proponente colpito da un'albuminuria transitoria sopraggiunta gravidanza, qualora fosse stata altra volta colpita da albuminuria gravidica sparita immediatamente e definitivamente dopo il parto.

Di accettare con riserva:

1° Ogni proponente colpito da albuminuria intermittente, detta fisiologica;

2° Ogni proponente colpito da un'albuminuria transitoria sopraggiunta nel corso o dopo una piressia, sparita dopo molto tempo senza aver lasciato la minima traccia, ma di cui si può temere il ritorno per una recidiva della sua causa.

3° Ogni donna arrivata all'età della menopausa e per conseguenza non suscettibile di essere incinta, la quale abbia avuto altra volta un attacco di albuminuria sparita immediatamente e definitivamente dopo il parto.

Di rifiutare ogni proponente colpito da albuminuria cronica od acuta.

Il dott. Wibauw al 1 Congresso di medicina di assicurazione-vita adunatosi a Bruxelles dal 25 al 29 settembre 1899, trattando il tema dell'ammissione degli albuminurici all'assicurazione-vita, conclude affermando che bisogna rifiutare gli assicurandi affetti da albuminuria costante. Egli è dell'opinione di accettare con soprapremio gli assicurandi affetti da albuminuria ciclica, i quali non abbiano alcuna tara ereditaria e non siano stati colpiti da alcuna malattia infettiva, e di cui la quantità di albumina nelle urine non sorpassi il 0.5 % misurata all'albuminometro di Esbach dopo 48 ore.

Nella discussione della relazione del dott. Wibauw, la maggior parte dei medici presenti (dott. Siredey, dott. Weil-Matou, dott. Salomonsen) espressero la loro opinione che debbansi rifiutare senz'altro gli albuminurici, e il dott. Pöels aggiungeva che egli per un certo periodo di tempo aveva accettato gli assicurandi nelle urine dei quali si riscontravano di tanto in tanto tracce di albumina, ma che avendo avuto delle delusioni era venuto nella convinzione che bisognava rifiutare ogni albuminurico.

Teissier afferma che è *illogico, ingiusto e crudele* escludere dall'assicurazione sulla vita gli albuminurici quando si accettano i pleuritici ed i sifilitici, i quali potrebbero finire per tubercolosi polmonare, per tabe dorsale, come gli albuminurici per nefrite.

Al III° Congresso internazionale dei medici di Compagnie di assicurazione tenuto a Parigi dal 25 al 28 maggio 1903, il dott. Valiram Torkomian di Costantinopoli, medico della Compagnia « Union de Paris », comunicò un caso di albuminuria in appoggio alla sua tesi favorevole all'ammissione degli albuminurici in assicurazione. A. M., farmacista a Costantinopoli, morto nel



1903 all'età di 33 o 34 anni, nel gennaio 1892 era stato colto da scarlattina e nefrite successiva di cui guarì dopo parecchi mesi residuandone albuminuria in notevole quantità senza che il paziente avvertisse disturbi di sorta. L'autore lo esaminò per l' « Union de Paris » nel novembre 1893, riscontrò gli organi sani, ma persistenza dell'albuminuria. Per questa ragione fu rifiutato dalla Compagnia, sebbene l'autore avesse dato parere favorevole per l'accettazione. Il farmacista visse più di 10 anni dal tempo della nefrite sofferta, e l'autore perciò è favorevole all'accettazione degli albuminurici che non presentino alcun'altra alterazione apprezzabile nella loro salute.

Il De Havilland Hall (*The medical examination for Life Assurance*, 1906) è in massima dell'opinione di rifiutare gli albuminurici; egli ritiene che si possono accettare con soprapremio equivalente ad un aumento di età di 10 anni quando l'assicurando di età inferiore ai 40 anni ha un ottimo gentilizio, una buona anamnesi personale, sia perfettamente sano, il peso specifico delle urine, esaminato più volte, anche a distanza di sei mesi, non sia al disotto di 1015, non vi siano cilindri nel sedimento centrifugato e la quantità dell'albmina sia minore di un decimo del volume dell'urina esaminata.

Il dott. J. Grober (*Einführung in der Versicherungs medicine*, 1907) riconosce che vi sono individui affetti da albuminuria non nefritica (da sforzi, digestiva, ecc.), li ritiene perciò più disposti alle malattie renali, e li considera come rischi tarati.

Il prof. A. Pribram nella *Clinica Contemporanea* diretta dal Leyden e Klemperer (Società editrice libraria, Milano, 1908) conclude il capitolo sull'albuminuria affermando che debbonsi rifiutare gli assicurandi affetti da albuminuria.

Afferma che secondo le statistiche americane la durata della vita degli albuminurici in apparenza altrimenti sana, è molto più breve della normale. Ad ogni modo egli è dell'opinione che l'anomalia non esclude il soggetto dalla assicurazione, ma richiede di solito un certo periodo di prova ed eventualmente premi più alti.

Nella seduta del 18 ottobre 1909 della Società di medicina interna e terapeutica di Berlino il dott. Fürbringer protestò contro il deliberato di rifiutare tutti gli albuminurici preso nell'ultimo Congresso dei medici tedeschi delle Compagnie d'assicurazione sulla vita. L'autore accenna all'albuminuria ortostatica, che non arreca alcun pregiudizio alla salute degli individui, i quali potrebbero essere accettati tutt'al più con un soprapremio in vista delle difficoltà nella diagnosi differenziale tra albuminuria ortostatica e nefrite a base anatomica, più che per danno che l'albuminuria può arrecare al paziente. Analogamente l'autore ritiene che possono essere accettati in assicurazione individui affetti da leggerezza nefriti. Riconosce invece che dalla nefrite della gravidanza al morbo di Bright classico vi è tutta una scala di stati patologici che, malgrado qualche esempio di longevità, devono sconsigliare da ogni contratto di assicurazione.

E Senator nella stessa seduta rispose subito che egli riteneva che lo stesso Fürbringer non potrebbe differenziare l'albuminuria ortostatica dalle nefriti



leggere; e che la sua esperienza personale gli aveva permesso di constatare la morte per uremia e la constatazione all'autopsia di nefrite di antica data in malati da moltissimo tempo di albuminuria ortostatica.

Il dott. Leopoldo Feilchenfed, trattando delle assicurazioni-vita di valore ridotto (tarato) (*Aerzkliche Sachverständigen Zeitung*, n. 8, 1913), afferma che molti casi ritenuti come affetti da albuminuria funzionale ciclica o intermittente, transitoria, ortostatica, fisiologica, costituzionale o funzionale, ebbero esito infausto, per cui egli ritiene che gli albuminurici devono eccezionalmente essere assicurati; che gli assicurati dai 30 ai 40 anni con gentilezza buono, con cuore, polmone e fondo oculare integro, urina con peso specifico da 1016 a 1025, con albumina in quantità minima, con assenza di cilindri e assenza di indacano, si possono accettare per una assicurazione dai dieci ai quindici anni.

Teissier (*La Prov. médic.* n. 37, 13 settembre 1913) dà le seguenti regole, cui deve attenersi il medico nel giudizio per le assicurazioni vita.

Egli divide le albuminurie in tre gruppi:

1° gruppo (albuminuria residuale cronica permanente o nefrite cronica): esclusione dall'assicurazione.

2° gruppo (albuminuria residuale vera):

1° tipo (a grandi oscillazioni): attendere, seguire la evoluzione, e se questa è favorevole accettare l'assicurando con un soprapremio corrispondente al maggior rischio;

2° tipo (albuminuria residuale a ciclo regolare): accettare in assicurazione, ma con soprapremio per l'albuminuria post-scarlattinosa.

3° gruppo (albuminuria, residuale, tardiva): accettazione.

Il Frik (*Zeitschrift für die gesamte Versicherungs Wissenschaft*, 1° gennaio 1914, Berlino) scrive della « valutazione dell'albuminuria da parte del medico delle assicurazioni-vita ».

Ricorda che in tempi non troppo lontani gli assicurandi affetti da albuminuria venivano dichiarati malati di reni e quindi rifiutati.

Secondo Pedersen, su 848 rifiuti di due Compagnie di assicurazione, 113 furono rifiutati per albuminuria, e cioè più del 13 % dei casi.

Secondo un'altra statistica, su 800 rifiuti la causa fu l'albuminuria nel 17 % nelle persone dai 15 ai 24 anni, del 13.7 % dai 25 ai 34 anni, del 10.1 % dai 35 ai 44 anni e del 5.3 % dai 45 ai 54 anni.

Vesely partecipa che di 55 assicurandi rifiutati per albuminuria dal 1885 al 1905 nel 1908 ne vivevano ancora 38 ossia il 69 %, e di questi 13 (dai 6 ai 21 anni) non dimostrarono in alcun modo uno stato patologico; 12 erano ancora albuminurici: di essi due dai 14 ai 18 anni, tre soffrivano altre malattie.

Successivamente invece le Compagnie allargavano il campo della propria attività spinte dalla coscienza della propria alta missione politico-economica ed hanno cominciato ad accettare timidamente degli albuminurici. Prima però di avere dei risultati statistici della durata della vita di questi assicurati dev'essere attesa ancora decine di anni, per cui per ora è forza rinunciare all'aiuto delle statistiche.



Il Frik quindi si augura la costituzione di un ufficio centrale di indagini intorno alle questioni di medicina delle assicurazioni-vita e la raccolta di una statistica dei rifiuti di tutte le Compagnie di assicurazione-vita, i quali dovrebbero essere seguiti per conoscerne l'ulteriore durata della loro vita.

Io posso aggiungere che l'Istituto Nazionale delle Assicurazioni sin dal suo inizio, 1913, ha impiantata la statistica dei suoi rifiutati, che segue annualmente, annotando sulla scheda tutte le osservazioni di indole medica dal tempo del rifiuto fino alla morte.

Il Frik divide le cause che producono albuminuria in:

1° Alterazioni dell'apparato secernente l'urina;

2° Alterazione della specie e qualità del materiale condotto a questo apparato;

3° Alterazioni delle condizioni di lavoro sotto le quali i reni preparano solitamente le urine;

e le albuminurie vere in:

1° Albuminuria quale sintomo e conseguenza di malattia renale;

2° Albuminuria quale sintomo e conseguenza di malattie extra-renali.

3° Albuminurie che rappresentano l'unico od almeno l'evidente sintomo di un cambiamento che altrimenti non perturberebbe le funzioni organiche.

Gli assicurandi affetti da nefrite sono esclusi dall'assicurazione-vita.

Ricorda che Noorden descrive malati di albuminuria post-nefritica nei quali si è riscontrata albuminuria per due e più decenni senza che sia comparso il minimo segno di nefrite; ricorda che un medico scandinavo di recente conferma le osservazioni di Noorden, ma il Frik rileva che il numero di queste osservazioni è ancora esiguo, per cui egli ritiene che per ora sia opportuno respingere le albuminurie aventi immediata connessione con la nefrite, così come si respinge l'assicurando affetto da nefrite.

Nei casi in cui l'albuminuria è sintomo di altre malattie, la prognosi di essa dipende da quelle delle malattie fondamentali.

Per l'albuminuria lordotica rileva che la malattia fondamentale qui è la lordosi e la prognosi dipende dalla sua suscettibilità di essere influenzata e dalla sua persistenza. Se scompare rapidamente gli individui nei quali si verifica possono essere accettati senza difficoltà in assicurazione; se invece l'albuminuria permane ancora dopo qualche tempo, possono essere accettati a più rigorose condizioni. Giacchè quanto più a lungo permane la lordosi, tanto più frequentemente il parenchima renale viene disturbato nel suo nutrimento e nella sua funzione dal ripetuto impedimento meccanico della circolazione venosa, tanto più presto rimarrà una durevole alterazione.

Frik classifica nel 3° gruppo l'albuminuria ortotica, che ritiene albuminuria benigna, la quale però deve essere considerata come un motivo di aggravamento delle condizioni di assicurazioni, ma non di rifiuto.

L'albuminuria della pubertà per l'autore non va distinta dalla ortotica.

È del parere poi che le albuminurie da sforzi muscolari, da bagni freddi, emotive, digestive (per nutrizione prevalentemente albuminoidea) possono essere accettati solo a patto di inasprire le condizioni di assicurazione.



L'autore ha fatto inoltre un'inchiesta sul modo di comportarsi delle altre Compagnie di assicurazione inviando un questionario ai medici esaminatori di 50 Compagnie d'assicurazione in Germania e nei paesi vicini.

I medici di 31 Società hanno risposto, ed ecco il risultato di 31 Società: 12 rifiutano senz'altro i rischi tarati.

Alla domanda: « Gli assicurandi nei quali è stata constatata albuminuria dal medico fiduciario sono stati rifiutati assolutamente? » Sette medici hanno risposto con un « sì » reciso, cinque rifiutano fundamentalmente gli albuminurici, quattro li rifiutano soltanto dopo ripetuti accertamenti positivi di albuminuria, due fanno dipendere il rifiuto della quantità di albumina eliminata.

Alla domanda: « Riconosce ella un'albuminuria che non influisce in alcun modo nella prognosi della durata della vita? », dodici hanno risposto « no », nove « sì », tre volte come cosa non ancora accertata, cinque « scientificamente sì, secondo la tecnica delle assicurazioni, no ».

Anche quando un'albuminuria venga riconosciuta innocua, gli assicurandi che ne sono affetti non vengono sempre accettati senza speciali condizioni: tre medici esaminatori li respingono finchè una ulteriore analisi non mostri assenza di albumina; soltanto tre possono accettarli fra i rischi normali.

Un medico esaminatore dà per l'albuminuria da sforzi dal 60 al 75 % di supermortalità.

Come condizione essenziale per l'accettazione degli albuminurici viene generalmente pretesa l'assenza di precedenti segni di infiammazione renale.

Alla domanda: « Le esperienze raccolte dalla sua Società permettono di poter ricavare delle conclusioni relative all'ammissibilità in assicurazione degli albuminurici? », fu risposto da tutti « no ». Un solo medico esaminatore ha riferito di ricordarsi di aver constatato parecchi casi di morte di assicurati i quali erano stati accettati pur presentando all'ingresso passeggera albuminurie che spesso erano state dichiarate dal fiduciario albuminurie fisiologiche. L'antidurata dell'assicurazione in questi casi fu sempre breve e la causa di morte la nefrite. Per questa ragione la Società di lui era venuta nella deliberazione di rifiutare gli albuminurici.

Il Frik viene quindi alle seguenti deduzioni:

1° Un sospetto fondato di nefrite cronica è motivo assoluto di rifiuto; e così tutte le albuminurie in immediata connessione con infiammazioni renali.

2° Sono idonei all'assicurazione, ma a condizioni più gravose, individui altrimenti sani, affetti da pura albuminuria ortotica o lordotica.

3° Fra i rischi normali possono essere accettati individui affetti da albuminurie le quali derivano soltanto da determinate cause e che in breve spariranno col cessare delle cause che la provocarono (sforzi muscolari, bagni freddi, alimentazione troppo ricca di albuminoidi, sforzi intellettuali, ecc.).

La condizione essenziale per l'accettazione di questi assicurandi è che siano cessati i precedenti segni della malattia.

4° L'albuminuria fisiologica, intesa nel vero senso fisiologico, non è presa in considerazione dal medico delle assicurazioni, perchè non è possibile constatarla con le classiche ricerche dell'albumina.



Io ritengo che il compito del medico fiduciario che ha constatato un'albuminuria o che ha raccolto l'anamnesi di un assicurando che è stato albuminurico sia estremamente delicato. Egli deve sapersi avvalere di tutti gli insegnamenti derivanti dalla clinica per accertare la forma di albuminuria che ha colpito l'assicurando; ma egli deve accoppiare la competenza delle ricerche cliniche con le esigenze dell'industria assicurativa. Il fiduciario deve perciò agire con tanto metodo e tatto da non stancare l'assicurando, anzi da ispirare tanta fiducia da fare in modo che l'assicurando racconti a lui tutti i disturbi subiettivi e funzionali che altrimenti sfuggirebbero al medico visitatore. È questa una delle qualità essenziali del medico fiduciario di un Istituto di assicurazione-vita.

Gli assicurandi affetti da albuminuria potranno essere accettati in assicurazione con un soprapremio variabile a seconda la forma di albuminuria da cui sono affetti.

Il soprapremio sarà minimo per le albuminurie della pubertà, ortostatica, lordotica, da sforzi muscolari, ecc., ed andrà sempre crescendo fino a raggiungere un massimo per le albuminurie da arterio-sclerosi, ecc.

Nel giudizio finale del rischio si deve tener conto di elementi che possono aggravarlo o migliorarlo, e cioè degli elementi di giudizio contenuti nel gentilizio (longevità, malattie renali, ecc.), nell'anamnesi personale (malattie infettive), nella costituzione (obesità, magrezza eccessiva), nelle condizioni dell'assicurando all'ingresso, e specialmente della pressione arteriosa, dei risultati dell'esame delle urine ripetutamente eseguito (quantità delle 24 ore, reazione, peso specifico, urea, quantità dell'albumina eliminata, risultato dell'esame microscopico, ecc.).

Inoltre nelle forme di albuminuria più rischiose si deve tener conto del periodo di età in cui si verifica il maggior numero delle morti per nefrite.

Io ho esaminato 295 sinistri per nefrite verificatisi nel vecchio e nuovo Portafoglio dell'Istituto Nazionale delle Assicurazioni dal 1913 al febbraio 1918; il periodo di età in cui si è verificata la maggiore mortalità per nefrite è quello dai 51 ai 55 anni. Ed in rapporto all'antidurata del contratto la cifra più alta si osserva per i contratti con antidurata da 0 ai 5 anni specialmente nel periodo di età dai 36 ai 45 anni.

Antidurata	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45	46-50	51-55	56-60	61-65	66-70	71-75	Oltre i 75 anni	Totale
1-5 . . . . .	—	3	9	18	19	15	13	13	8	1	—	—	99
6-10 . . . . .	—	1	3	5	15	9	14	10	3	1	—	—	61
11-15 . . . . .	—	—	1	5	5	10	18	12	12	3	2	—	68
16-20 . . . . .	—	—	—	—	—	4	7	7	5	7	—	—	30
21-25 . . . . .	—	—	—	1	—	—	2	4	11	4	1	2	25
26-30 . . . . .	—	—	1	—	—	—	—	1	1	2	1	2	8
Oltre i trent'anni . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2	—	4
Totale	—	4	14	29	39	38	54	47	40	20	6	4	295



Dalle statistiche delle cause di morte avvenuta nel Regno dal 1909 al 1914 risulta: che il periodo di età in cui si verifica la maggiore mortalità per malattie dei reni (nefrite, pielite, albuminuria, uremia, tumori), è, sia per i maschi che per le femmine, il periodo di età dai 65 ai 75 anni.

#### CONCETTI GENERALI CIRCA LA CURA DELL'ALBUMINURIA.

Constatata un'albuminuria, primo compito del medico è quello di stabilirne la forma procedendo nei modi indicati in precedenza.

La cura quindi varierà a seconda della forma di albuminuria accertata. La dieta latte da alcuni raccomandata per evitare la irritazione renale e per la sua azione diuretica è utile solo in alcuni casi. Una dieta latte prolungata è sconsigliata da numerosi autori. Nei casi in cui si ritiene opportuno istituire la dieta latte è utile non prostrarla oltre la seconda, terza settimana, indi somministrare idrati di carbonio, e quando il decorso della malattia dà buoni affidamenti, somministrare le carni facilmente digeribili, cominciando dalle carni bianche.

È male obbligare gli infermi a letto. Teissier in un caso di albuminuria ortostatica dopo 4 mesi di permanenza a letto e dieta latte non ottenne alcun miglioramento. Alcuni autori consigliano di tenere per qualche tempo a letto il paziente. Il riposo in alcuni casi è indispensabile. Lo studio può essere in alcuni casi dannoso per il lavoro intellettuale e l'agitazione psichica che può determinare: è necessario perciò sorvegliare il paziente. Gli esercizi sportivi moderati e fatti secondo le norme d'igiene nelle ore lontane dai pasti e col corpo senza impedimenti alla circolazione (busto, giarrettiere strette, ecc.) possono in alcuni casi essere utili al paziente.

Il medico deve regolarsi caso per caso e secondo la forma di albuminuria da cui l'infermo è affetto. In alcuni casi sarà utile una cura ricostituente, in altri si consiglierà una vita all'aria libera o l'idroterapia in altri, ma è necessario sempre sorvegliare e seguire attentamente il paziente.

Nelle albuminurie sintomatiche di altre malattie la cura sarà quella della malattia fondamentale da cui l'individuo è affetto.



# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

FONDATA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

## SOMMARIO:

I, C. Moreschi. - *Sulla filtrabilità del virus influenzale.* — II. G. Tizzoni e P. Perrucci. - *Sulla determinazione del potere immunizzante del siero antitetanico a mezzo della stricnina.* — G. Quarelli. - *Un caso di chiluria intermittente da malaria.*

### I.

ISTITUTO DI PATOLOGIA E CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI SASSARI

## Sulla filtrabilità del virus influenzale

per il prof. C. MORESCHI, direttore incaricato.

Il dibattito sollevatosi intorno al problema etiologico dell'odierna epidemia influenzale non accenna a trovare una sicura via di composizione, anzi la ressa delle indagini giorno per giorno proseguite con tenacia non ha condotto che a risultati sempre più discordanti. Ultimamente col suffragio di alcune ricerche sperimentali fu affacciata l'ipotesi che il virus influenzale potesse appartenere alla categoria dei filtrabili attraverso le candele porose: notiamo subito che le ricerche in proposito sono scarse ed i risultati ottenuti pure discordanti. Queste da noi furono iniziate da Micheli e Satta filtrando il siero di sangue degli ammalati di influenza attraverso la candela Berkefeld ed inoculando il filtrato sottocute nell'uomo: i risultati riuscirono negativi. Dujarrie de la Rivière provoca su se stesso una lieve forma influenzale dopo essersi inoculato sottocute 4 cmc. di filtrato proveniente dalla miscela di 4 sieri di sangue di ammalati di influenza; la filtrazione fu eseguita colla candela Chamberland (L 3).

Risultati negativi col siero di sangue filtrato ottengono analogamente a Micheli e Satta, Nicolle e Lebailly. Più concordi sembrano invece nei loro esiti le ricerche istituite da Selter, Nicolle e Lebailly, Graeme, Gibson-Bowman e Connor col filtrato del muco naso-faringeo o dell'espettorato.

Selter, ricordato da Pontano, avrebbe trasmesso a sè stesso ed alla sua assistente una lieve forma influenzale polverizzando le vie nasali e la faringe col filtrato di muco naso-faringeo; non mi è stata possibile la visione del lavoro originale e quindi anche di fissare i particolari tecnici impiegati dall'A., specialmente la candela usata. Nicolle e Lebailly inoculano sotto il sacco congiuntivale e istillano nelle vie nasali una scimmia (Bonnet chinois) con espettorato bronchiale di un ammalato di influenza sospeso in soluzione fisiologica nella proporzione di 1: 10; lo stesso materiale filtrato attraverso la candela Chamberland L 2 sotto pressione di



30-40 cm. di mercurio è inoculato a due persone, all'una sotto cute, all'altra nelle vene. La scimmia e la persona inoculata per via sottocutanea ammalano in sesta giornata con rapida elevazione termica e l'evoluzione classica dell'influenza: la persona inoculata nelle vene rimane indenne. Indenne rimane pure una terza persona inoculata sotto cute con cmc. 3 di sangue della scimmia Bonnet chinois raccolto nella prima giornata di malattia. L'esperimento fu ripetuto con l'espettorato di un altro influenzato (terza giornata di malattia): fu innestato sotto il sacco congiuntivale un *Macacus cynomolgus* il materiale non filtrato, nell'uomo lo stesso materiale filtrato e sottocute. La scimmia ammalò in quinta giornata, l'uomo in sesta giornata dall'inoculazione.

Un terzo esperimento eseguito inoculando il filtrato dello sputo di altro paziente d'influenza nelle vene dell'uomo diede risultato negativo. Nicolle e Lebailly concludono che l'espettorato bronchiale dell'influenzato in periodo acuto è virulento per la scimmia se innestato sotto il sacco congiuntivale e che lo stesso virus è filtrabile e virulento per l'uomo se inoculato sottocute, non se inoculato direttamente nelle vene. Ad identiche conclusioni giungono Graeme, Gibson e Bowman usando una tecnica pressochè uguale a quella di Nicolle e Lebailly: la filtrazione anzichè con la candela L 2 venne eseguita con la L 1 bis e nel vuoto per aspirazione invece che sotto pressione. Il filtrato, ottenuto dall'espettorato, raccolto in quinta e terza giornata di malattia di due diversi ammalati di influenza, fu inoculato sotto la congiuntiva di due scimmie Rhesus che ammalarono rispettivamente in quinta e sesta giornata dall'innesto: una di queste scimmie fu uccisa in terza giornata di malattia ed alla sezione fu riscontrata una essudazione emorragica nei lobi inferiori di ambedue i polmoni. Altri due tentativi di trasmissione della malattia in due scimmie Rhesus sempre per innesto sottocongiuntivale di espettorato filtrato e non filtrato (il materiale fu raccolto da due pazienti in sesta giornata di malattia) riuscirono negativi. Riferisco alcuni tentativi di trasmissione della malattia all'uomo mediante siero filtrato e non filtrato oppure con espettorato filtrato provenienti da ammalati di influenza. Ringrazio sentitamente il prof. Ruju ed il dott. Rovasio che larghi mi furono di aiuto in queste ricerche.

#### I ESPERIMENTO: *siero filtrato* (candela Chamberland B).

Il sangue fu raccolto da un ammalato di influenza in settima giornata, con lesione bronco-polmonare e febbre fra 39-40° C: parte di esso fu seminato in un pallone di brodo glucosato e ne venne accertata la sterilità dopo 24 ore di incubazione, il rimanente fu raccolto in un matraccio nella quantità di circa 200 cmc. e lasciato nel termostato a 37° per 2 ore, quindi sino alla mattina dopo alla temperatura ambiente per la completa separazione dal siero. Una porzione del siero separatosi fu filtrato alla candela Chamberland B per aspirazione ed è inoculato per via sottocutanea intramuscolare, endovenosa in dosi da 1 a 2 cmc. come dalla tabella 1<sup>a</sup> ed in sei persone dai 17 ai 28 anni le quali tutte verosimilmente non avevano ancora sofferto di influenza, almeno in epoca recente. Lo stesso materiale filtrato venne istillato a due persone nelle vie nasali. I soggetti in esame furono tenuti in ambiente isolato ed a letto per quattro giorni: la temperatura fu misurata di quattro in quattro ore per tutto questo tempo.

Tutti gli otto soggetti non segnarono nei primi quattro giorni seguenti all'innesto variazioni nel decorso normale della temperatura ad eccezione del N. 6 nel quale si verificarono piccole elevazioni (37.5-37.6) già il giorno susseguente all'inoculazione; anche ulteriormente non si ebbero a notare manifestazioni cliniche che in alcun modo potessero ricordare il quadro influenzale.



TABELLA I.

N.º	Età (anni)	Quantità del filtrato inoculato	Via di inoculazione	Giorno della inoculazione	Temperature																			
					7				8				9				10							
					Giorni																			
Ore	8	12	18	8	12	18	8	12	18	8	12	18	8	12	18	8	12	18						
1	28	1 cmc.	endovenosa	7-XI-918	—	—	37	36.4	36.7	36.4	36.2	36.6	36.5	36.9	36.8	36.9	36.8	36.9	36.9					
2	17	1 cmc.	endovenosa	7-XI-918	—	—	36	36.8	36.6	36.4	36.7	36.7	36.6	36.6	36.8	36.3	36.3	36.8	36.8					
3	31	2 cmc.	intramuscolare	7-XI-918	—	—	35.5	36	36.1	36.1	36	36	36	36.1	37	36.2	36.2	36.2	36.2					
4	18	2 cmc.	intramuscolare	7-XI-918	—	—	36.6	36.1	36	36	36	36.2	36	36	36.6	36.6	36.2	36.2	36.2					
5	21	1 cmc.	sottocute	7-XI 918	—	—	36.5	37.4	36.9	36.9	36.9	37.3	36.9	36.5	36.8	36.8	36.8	36.9	36.9					
6	21	1 cmc.	sottocute	7-XI-918	—	—	36	36.3	37	37.5	36.7	36.8	37.6	36.5	37.5	37.3	37.5	37.3	37.3					
7	30	—	istillazione nelle vie nasali	7-XI-918	—	—	36.4	36.5	36.3	36.4	36	36.1	36	36.1	37.1	36.3	36.3	36.3	36.3					
8	32	—	istillazione nelle vie nasali	7-XI-918	—	—	36.7	36.2	36	36.2	36.2	36.4	36.2	36.7	36.7	36.7	36.7	36.2	36.2					



II ESPERIMENTO: *siero non filtrato*.

Colla rimanente porzione di siero non filtrato furono instillate due persone, l'una per via intramuscolare (1 cmc.), l'altra nelle vene (1 cmc.). (V. Tabella seconda).

TABELLA II.

Numero	Età	Quantità di siero non filtrato	Via di iniezione	Giorno della iniezione	Temperature																					
					Giorni	8				9				10				11				12				13
						Ore	18	8	12	18	8	12	18	8	12	18	8	12	18	8	12	18	8			
9	30	1 cmc.	endovenosa	8-XI-918		36.5	36.8	36.2	36.4	36.6	36.6	36.6	36.7	36.6	36.9	36.7	36.5	36.2	36.6							
10	49	1 cmc.	intramusco- lare	8-XI-918		36.6	36.8	36.6	36.7	36.7	36.5	36.7	36.2	37	36.3	36.8	36.8	36.6	36.4							

Anche col siero non filtrato non fu possibile provocare nè modificazioni della temperatura nè sintomi che in qualche modo potessero ricordare l'influenza.

III ESPERIMENTO: *siero di sangue filtrato alla candela Chamberland F (1)*.

Il sangue fu raccolto da un giovane di 20 anni in ottava giornata di malattia: il paziente aveva offerto in sesta giornata i segni di bronco-polmonite al lobo superiore destro, diffusisi in settima giornata al lobo inferiore destro ed in ottava al lobo superiore sinistro. La temperatura oscillava fra 39-40°. Il siero di sangue fu separato secondo la tecnica indicata nella prima esperienza e la filtrazione si eseguì colla candela Chamberland F e per aspirazione mediante una pompa a caduta d'acqua. La sterilità del sangue come del filtrato fu accertata seminando 5 cmc. del primo in un pallone di brodo glucosato, del secondo circa 2 cmc., su agar inclinato. La iniezione del siero filtrato fu eseguita 24 ore dalla presa del sangue, del siero non filtrato dopo 36 ore. Il siero filtrato fu iniettato in 2 persone nella quantità di 2 cmc. per via intramuscolare, di 1 cmc. nelle vene (V. Tabella terza).

TABELLA III.

N.º	Età	Giorno della iniezione	Via della iniezione	Temperature													
				Giorni	10				11				12				13
					Ore	8	12	18	8	12	18	8	12	18	8	12	18
11	30	9-XI-918	endovenosa			36.1	37.1	36.5	36.9	37.1	36.8	36.8	36.7	36.2	36.2	—	—
12	15	0-XI-918	intramuscolare			36	36.7	36.2	36.2	36.4	36	36.3	36.2	36	36	—	—

(1) Non ho potuto sino ad oggi avere a disposizione la candela Chamberland L 2 usata da Nicolle e Labailly: da notizie raccolte e specialmente da informazioni date da C. I. Martin, direttore dell'Istituto Lister, la candela L 2 Chamberland non sarebbe che una comune candela Chamberland modificata nella forma per adattarla ai diversi usi di laboratorio. (V. *Brit. med. Journal*, 1 febbraio 1919, p. 138).



Niuna manifestazione morbosa in ambedue le persone nè nei primi quattro giorni susseguenti all'iniezione nei quali fu regolarmente presa la temperatura, nè ulteriormente sebbene esse fossero sempre sotto osservazione.

#### IV ESPERIMENTO: *siero di sangue non filtrato.*

Una parte del siero del paziente ricordato nella terza esperienza fu inoculato *non filtrato* 36 ore dopo la presa del sangue in due persone, nell'una per via endovenosa nella dose di 1 cmc., nell'altra per via intramuscolare nella dose di cmc. 1.5. (V. Tabella quarta).

TABELLA IV.

N.º	Età	Via della iniezione	Giorno della iniezione	Temperature										
				Giorni	10			11			12			13
					Ore	8	12	18	8	12	18	8	12	
13	32	endovenosa	10-XI-918		36.7	36.7	36.2	36.3	36.9	36.5	36.8	36.7	36.4	36.4
14	21	intramuscolare	10-XI-918		36.1	37	36.2	36.4	37.1	36.8	36.4	36.3	36.1	36.6

Nessuna manifestazione morbosa in ambedue le persone che potesse ricordare la sindrome influenzale, anche ulteriormente ai quattro giorni nei quali fu misurata regolarmente la temperatura.

#### V ESPERIMENTO: *siero di sangue non filtrato.*

Il sangue è estratto da una giovane di 20 anni in quarta giornata di malattia, il quale presenta segni di bronco-polmonite al lobo superiore destro, sputo rugginoso, temperatura oscillante intorno ai 40° C. Parte del sangue (circa 5 cmc.) è seminato in un pallone di brodo che rimase sterile, il rimanente defibrinato e centrifugato; il siero così separato si inietta sottocute e nella dose di cmc. 2, 6 ore dopo la estrazione del sangue, in una donna di anni 27 (V. Tabella V). Nessuna elevazione termica nè alcun segno morboso furono constatati nei 7 giorni susseguenti alla iniezione.

#### VI ESPERIMENTO: *espettorato filtrato alla candela Chamberland F.*

L'espettorato è raccolto in quarta giornata di malattia da un uomo di 34 anni: presenta i segni di una bronco-polmonite al lobo inferiore destro e l'espettorato è abbondante, purulento e misto a sangue. La temperatura oscilla fra 39 e 39.4. L'espettorato fu diluito nella proporzione di 1:10 con soluzione fisiologica sterile, agitato per cinque minuti con perline di vetro e lasciato a sedimentare e quindi filtrato alla candela Chamberland F, sotto la pressione di 30-40 cm. di mercurio. La sterilità del filtrato fu accertata seminandone circa 2 cmc. in agar inclinato. L'iniezione fu eseguita 24 ore dopo la filtrazione in due persone e rispettivamente nelle vene e per via intramuscolare; altre due persone vennero istilate nelle vie nasali con alcune gocce dello stesso filtrato (V. Tabella sesta).



TABELLA V.

N.	Età	Quantità di siero inoculato	Via di iniezione	Giorno della iniezione	Temperature rettali																							
					23			24			25			26			27			28			29					
					Giorni	6	12	18	6	12	18	6	12	18	6	12	18	6	12	18	6	12	18	6	12	18		
15	27	2 cmc.	sottocute	22-I-18	Ore	6	12	18	6	12	18	6	12	18	6	12	18	6	12	18	6	12	18					
						37.3	37.4	37.3	36.9	36.9	37.4	36.9	37.2	37.3	37.2	37.2	37	37.2	36.9	37.3	37.2	37.1	37.2	37.1	37			

TABELLA VI.

N.	Età	Via di iniezione	Giorno della iniezione	Temperature												
				19			20			21			22			
				Giorni												
				Ore	8	12	18	8	12	18	8	12	18	8	12	18
15	18	endovenosa	19-XI-1918		—	36.8	36.6	36.8	37.4	37.1	36	36.9	37.2	36.3	—	36.2
16	15	intramuscolare	19-XI-1918		—	36.1	36	36.1	36	36	36.2	36.9	36.1	36.6	—	36.4
17	30	vie nasali	19-XI-1918		—	37.1	37	37.1	37.5	37	37.1	37.2	37.1	37.1	—	37
18	28	vie nasali	19-XI-1918		—	37.5	37.2	37.2	37.3	37.2	37.1	37.2	37.3	37.4	—	36.9



In nessuna delle persone inoculate per via endovenosa e per via intramuscolare, come in quelle istillate nelle vie nasali si ebbero ad osservare variazioni della temperatura od altri sintomi che potessero ricordare il quadro influenzale: l'osservazione giornaliera fu protratta anche dopo i quattro giorni, nè alcuno ebbe mai a manifestare segno morboso alcuno. Le piccole elevazioni termiche dei N. 17 e 18 si osservavano già prima della iniezione.

VII ESPERIMENTO: *espettorato filtrato alla candela Chamberland F.*

L'espettorato fu raccolto da tre ammalati di influenza. Il primo trovavasi in undicesima giornata di malattia con segni di bronco-polmonite al lobo superiore destro e fatti bronchiali diffusi: l'espettorato abbondante aveva carattere purulento ed era commisto a sangue. Il secondo ammalato trovavasi pure in undicesima giornata di malattia, offriva i segni di una bronco-polmonite al lobo inferiore destro e l'espettorato appariva muco-purulento e rugginoso. Il terzo ammalato in quinta giornata di malattia presentava i segni di una bronco-polmonite confluyente del lobo superiore ed inferiore destro ed un espettorato mucoso-emorragico. L'espettorato dei tre pazienti fu mescolato in parti eguali e diluito nella proporzione di 1:10 in soluzione fisiologica sterile, agitato per dieci minuti con palline di vetro, quindi lasciato a sedimentare. La filtrazione venne eseguita colla candela Chamberland F sotto la pressione di 30-40 cm. di mercurio, la sterilità del filtrato fu accertata con semina di circa 2 cmc. su agar inclinato. I pazienti inoculati 24 ore dopo la raccolta dello sputo furono cinque, dei quali 2 per via endovenosa, tre sottocute; la quantità di materiale filtrato corrisponde ad 1 cmc. nelle vene, di 2 cmc. sottocute. Gli individui in osservazione furono tenuti a letto per sette giorni e la temperatura fu pure presa regolarmente di 3 in 3 ore dalle sette del mattino alle sette di sera. (V. Tabella settima).

Come dalla tabella VII nessuna variazione apprezzabile della temperatura fu osservata nei primi sette giorni seguenti all'iniezione del filtrato dello sputo; mancarono pure altri segni che potessero ricordare le caratteristiche cliniche della influenza.

VIII ESPERIMENTO: *espettorato filtrato alla candela Chamberland F.*

L'espettorato fu raccolto dal paziente n. 3 segnato nell'esperimento settimo in sesta giornata di malattia, quando si erano presentati fatti bronco-polmonari oltre che a destra anche nel lobo inferiore sinistro. La temperatura dell'A. oscillava fra 39-40: le urine contenevano quantità notevoli di albumina, ed i sedimenti cilindri granulosi ed epiteliali. L'espettorato manteneva sempre il carattere nettamente emorragico. La diluizione dello sputo e la filtrazione fu eseguita con la stessa tecnica indicata nel settimo esperimento. Le persone inoculate col filtrato furono due, delle quali una per via endovenosa (1 cmc.) l'altra sottocute (2 cmc.). I soggetti in osservazione furono tenuti in ambiente separato ed a letto per sei giorni e la temperatura fu misurata di 3 in 3 ore dalle sette del mattino alle sette di sera (V. Tabella ottava).

Nessuna modificazione della temperatura nè sintomi di carattere influenzale sia pure lievi ebbero ad osservarsi, quest'ultimi anche successivamente ai sei giorni nei quali fu regolarmente misurata la temperatura.

IX ESPERIMENTO: *espettorato filtrato alla candela Berkefeld.*

L'espettorato proviene da un paziente in sesta giornata di malattia con fatti bronchiali diffusi temperatura 39, espettorato purulento. L'espettorato fu diluito nella proporzione di 1:10 in soluzione fisiologica sterile, agitato con perline di vetro per dieci minuti, lasciato a sedimentare e quindi filtrato alla candela Berkefeld



TABELLA VII.

(8)

Temperatura																																						
Numero	Eta	Quantità di filtrato	Via di iniezione	Data della iniezione																																		
					27						28						29						30						31									
					Giorni																																	
Ore	14	17	20	7	10	13	16	19	7	10	13	16	19	7	10	13	16	19	7	10	13	16	19	7	10	13	16	19	7	10	13	16	19	7	10	13	16	
19	35	1 cmc.	endov.	27-12-18	36.7	36.6	36	36.5	36.6	36.2	36.6	36.6	36.6	36.3	36.6	36	36.1	36.7	36.3	36.5	36.5	36.3	36.2	36.3	36.5	36.7	36.7	36.6	36.2	36.1	36.2	36.4	36.5	36.2	36	36.4	36.7	
20	38	1 cmc.	endov.	27-12-18	36.6	36.2	36	36	36.6	36.2	36.6	36	36	36.6	36.7	36	36.5	36.4	36.8	36.4	36.3	36.7	36	36.7	36.5	36.6	36.6	36.4	36.3	36.9	36	36.4	36.1	36.4	36.5	36		
21	32	2 cmc.	sottocute	27-12-18	36.2	36	35.8	35.9	35.7	36.8	36.8	36.8	36.4	36.4	36.1	36.4	36.7	36.7	36.3	36.8	36.3	37	35.8	36.5	36.3	36.4	36.3	36.8	36.2	36	36.8	36.2	36.3	35.9	35.6	36	36.4	36.7
22	19	2 cmc.	sottocute	27-12-18	36	36	36	36.6	36.4	36.5	36.6	36.6	36.4	36.4	36.5	36.8	36.6	36.6	36.6	36.7	36.7	36.7	36.6	36.6	36.7	36.7	36.6	36.2	36.6	36.6	36.5	36.3	36.1	36.4	36.5	36.5	36.6	
23	21	2 cmc.	sottocute	27-12-18	36.5	36	36	36.3	36	36.2	36.6	36	36	36.5	36.5	36.8	36.7	36.7	36.8	36.7	36.4	36.6	36.8	36.7	36.4	36.2	36.4	36.7	36.9	36.4	36.3	36.3	36.2	36.5	36.4	36.7	36.6	36.8



TABELLA VIII.

Numero	Via della iniezione	Data della iniezione	Quantità di filtrato iniettato	Temperature																							
				1		2		3				4				5		6									
				Giorni	Ore	13	16	7	10	13	16	19	7	10	13	16	19	7	13	19							
24	46	sottocute	2 emc.			37	36.7	36.5	36.6	36.9	37	36.6	36.4	36.5	36.8	36.4	36.4	36.9	36.7	36.8	36.6	36.5	36.1	36.5	37	36.5	36.6
25	29	endovenosa	1 emc.			36.5	36.6	36.4	36.4	36.4	36.6	36.5	36.6	36.5	36.3	36.9	36.3	36.5	36.5	36.6	36.4	36.3	36	36.2	36.4	36.5	36.5

TABELLA IX.

Numero	Eta	Data della iniezione	Via di iniezione	Quantità di filtrato iniettato	Temperature																			
					Giorni		9		10		11		12		13		14		15					
					Ore	7	13	19	7	13	19	7	13	19	7	13	19	7	13	19	7	13	19	
26	30	9-I-19	sottocute	2 cmc.	36.3	37	36.4	36.3	36.7	36.7	36.5	36.4	36.5	36.5	36.7	36.4	36.3	36.5	36.8	36.5	36.6	36.3	36.9	36.3
27	17	9-I-19	endovenosa	1 cmc.	36.5	37.3	36.2	36	36.7	36.6	36.3	36.5	36.4	36	36.3	36.2	36.2	35.9	35.9	36.2	36.5	36	35.8	36.1



TABELLA X.

(10)

Temperature																												
Numero	Eta	Data della iniezione	Via della iniezione	Quantità di filtrato inoculato																								
					18			19			20			21			22			23			24					
					Ore	7	13	19	7	13	19	7	13	19	7	13	19	7	13	19	7	13	19	7	13	19		
28	23	18-I-919	sottocute	2 cmc.		36.3	36.5	36.6	36.2	36.3	36.5	35.9	36.5	36.3	36.4	36.5	36.6	36.3	36.5	36.6	36.3	36.4	36.6	36.3	36.4	36.5		
29	23	18-I-919	sottocute	2 cmc		36.5	37.2	37.3	37	37	36.4	36.5	36.9	36.4	37	36.9	36.6	37	36.6	37.1	36.9	36	36.9	36.7	36.5	36.8		
30	27	18-I-919	sacco congiuntivale, via nasale, retrobocca	2 cmc. circa		36.2	36.7	36.4	36.5	36.7	36.1	36	36.4	36	36.7	36.5	36.4	36.7	36.3	36.5	36.2	36.5	36.7	36.2	36			



sotto la pressione di 40–50 cm. di mercurio. La sterilità del filtrato fu accertata seminando circa 2 cmc. dello stesso in tubi di agar inclinato. Col filtrato furono iniettate due persone (V. Tabella nona), l'una nelle vene (1 cmc.), l'altra sottocute (2 cmc.).

Nessuna manifestazione morbosa, oltre il decorso normale della temperatura, ebbe a notarsi che potesse ricordare il quadro influenzale.

#### X ESPERIMENTO: *espettorato filtrato alla candela Chamberland F.*

L'espettorato emorragico proviene da un ammalato di influenza in terza giornata, con 39.2 di temperatura, bronco-polmonite del lobo inferiore destro. L'ammalato venne a morte in quinta giornata. L'esame anatomo-patologico mise in evidenza iperemia forte della trachea, iperemia ed emorragie dei grossi e medi bronchi, essudazione fibrinosa nella pleura del lobo inferiore destro e focolai di bronco-polmonite nel lobo inferiore destro, chiazze emorragiche ed emorragie puntiformi del peritoneo parietale. L'espettorato fu diluito con soluzione fisiologica nella proporzione di 1:10, bene agitato per 10 minuti con perle di vetro, lasciato a sedimentare, quindi filtrato alla candela Chamberland F sotto la pressione di 40–50 mm. di mercurio. La sterilità del filtrato fu provata seminando circa 2 cmc. dello stesso su tubi di agar inclinato. Gli individui inoculati furono due per via sottocutanea e ciascuno con 2 cmc. di filtrato; in un terzo individuo furono istillate alcune gocce del filtrato nel sacco congiuntivale, nelle vie nasali ed infine nella retrobocca. (V. Tabella N. 10).

Oltre il decorso normale della temperatura, niuna manifestazione clinica ebbe a notarsi che potesse ricordare il quadro influenzale.

#### CONCLUSIONI.

I. Il siero di sangue FILTRATO alle candele Chamberland B ed F di due ammalati di influenza (rispettivamente in sesta ed ottava giornata di malattia) con complicanze bronco-polmonari e febbre fra 39°–40° C. ed inoculato nell'uomo nella dose da 1 a 2 cmc. per via endovenosa, sottocutanea, intramuscolare, od istillato nelle vie nasali, NON si è dimostrato capace di trasmettere la malattia. Il numero delle persone complessivamente così trattate è di 10 in età fra i 17 ed i 49 anni.

II. Il siero di sangue NON FILTRATO dei due ammalati sopradetti e di un terzo in quarta giornata di malattia, pur con complicanze bronco-polmonari, febbre fra 39°–40° C., inoculato per via endovenosa, intramuscolare e sottocutanea nella dose da 1 a 2 cmc. NON si è dimostrato capace di trasmettere la malattia. Il numero delle persone complessivamente così trattate è di 5 fra 24 e 32 anni.

III. L'espettorato di 7 ammalati di influenza rispettivamente in quarta, undicesima, quinta, sesta, quarta, terza giornata, FILTRATO alla candela Chamberland F e Berkefeld sotto la pressione da 30 a 50 cm. di mercurio, inoculato nella dose da 1 a 2 cmc. per via sottocutanea, intramuscolare, endovenosa od istillato nel sacco congiuntivale, nelle vie nasali, nella retrobocca NON ha provocato nell'uomo alcun sintoma influenzale.

Il numero delle persone complessivamente così trattate è di 16 fra 15 e 38 anni.

I risultati negativi da me ottenuti in opposizione a quanto fu osservato da altri ricercatori eminenti non permettono ancora di risolvere la questione oggi



così dibattuta della filtrabilità del virus influenzale. Comunque risulta chiaro che il supposto virus filtrabile dell'influenza non riuscì dimostrabile nè nel siero di sangue, nè nell'espettorato.

\* \* \*

P. S. — I. R. Bradford in collaborazione con E. F. Bashford ed J. A. Wilson recentissimamente (*Brit. med. Journal*, 1 febbraio 1919) riferisce di aver riscontrato nel sangue, nello sputo, nel liquido pleurico, nel liquido cerebro-spinale di ammalati d'influenza un cocco del diametro di 0.15-0.5  $\mu$ . resistente al metodo di Gram, filtrabile attraverso le candele Berkefeld N e V e quelle di caolino Massen, coltivabile anaerobicamente secondo il metodo di Noguchi. Il germe coltivato (2<sup>a</sup> generazione) inoculato per via endovenosa o subdurale nelle scimmie e nella cavia è patogeno e conduce ad alterazioni anatomico-patologiche che ricordano il quadro influenzale.

#### BIBLIOGRAFIA.

- F. MICHELI e G. SATTA. Archivio per le scienze mediche, vol. XLII.  
R. DUJARRIC DE LA RIVIÈRE. *Compt. Rend. des Séances de l'« Acad. des Sciences »*, T. 167, n. 17.  
CH. NICOLLE CH. LEBAILLY. Ibidem.  
SELTHER, citato da T. PONTANO. « Il Policlinico », Sezione pratica, n. 39-40, 1918.  
GRAEME-GIBSON, BOWMAN, CONNOR. « *Brit. med. Journal* », 1918, n. 3024.  
R. BRADFORD, F. BASHFORD, J. A. WILSON. « *Brit. med. Journal* », 1919, n. 3031.



## II.

ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

**Sulla determinazione del potere immunizzante del siero antitetanico a mezzo della stricnina.**

Nota critica sperimentale

per i proff. G. TIZZONI e P. PERRUCCI.

Fu già detto diffusamente in altro lavoro (1) quale è il fondamento scientifico del metodo da noi proposto per determinare a mezzo della stricnina il potere immunizzante e curativo del siero antitetanico, nonché le ragioni che debbono farlo preferire agli altri finora noti; nè mancammo in proposito di ricordare che tale metodo ebbe punto di partenza dalle magistrali ricerche del Lusini sullo antagonismo fra siero antitetanico e stricnina, di cui anzi riportammo per intero le conclusioni (2).

Ma poichè sembra che non siamo stati da tutti interamente compresi, così riteniamo opportuno ripetere quanto risulta dalle nostre precedenti ricerche (3), e cioè:

1°) Che il potere antitossico del siero antitetanico non ha sempre perfetta corrispondenza col rispettivo potere immunizzante e curativo; che anzi questi due termini stanno talora fra loro in aperta contraddizione;

2°) Che nemmeno vi è parallelismo fra il potere antitossico del siero antitetanico determinato *in vitro* contro il veleno del tetano e la rispettiva azione antagonistica contro la stricnina;

3°) Che vi è invece un rapporto costante fra potere antistricnico del siero antitetanico ed il corrispondente potere immunizzante e curativo contro la buona parte della colesterina in esso contenuta;

4°) Che tale azione antagonistica è speciale per il siero antitetanico, qualunque sia la specie animale che lo fornisce, non verificandosi mai per il siero normale di coniglio, cane e cavallo, e per numerosi sieri immunizzanti provati

---

(1) TIZZONI e PERRUCCI: *Intorno ai criteri scientifici per giudicare in modo rapido e sicuro sulla reale efficacia del siero antitetanico*, « Policlinico », Vol. XXII-M., 1915.

(2) LUSINI: *Sull'antagonismo d'azione dell'antitossina Tizzoni e della stricnina*. Nota preventiva. « Riforma medica », agosto 1897. « Arch. Ital. di Biologia », Tomo XXVIII, Fasc. I.

LUSINI: *Sull'antagonismo d'azione dei sieri antitetanici Tizzoni, Behring, Roux*, « Arch. di Farmacologia e Terapeutica », Vol. VIII, Fasc. 8-9.

(3) TIZZONI: *Ricerche sperimentali sulla sieroterapia nel tetano*. Parte I e II. « Memorie della R. Accademia delle Scienze di Bologna », Serie V, Tomo IX, 1901.



(antivelenoso di Calmette, antirabbico, antipneumonico, antidifterico, ecc.), anche se iniettati ad alte dosi (1).

Fu detto egualmente come il metodo da noi proposto, che dà risultati solleciti, esatti, sempre costanti e facili a conseguirsi, abbia pienamente corrisposto nelle sue pratiche applicazioni. Infatti, in seguito alla larghissima esperienza da noi fatta prima e durante la recente guerra mondiale, è stato provato (2):

1°) Che il siero di cavallo acquista con la vaccinazione antitetanica un potere antistricnico manifesto, il quale si rende sempre più elevato a misura che la vaccinazione progredisce, fino ad arrivare ad un grado massimo in cui basta appena 0.5 cmc. di siero, od anche meno, per impedire la morte del coniglio iniettato successivamente colla minima dose mortale di stricnina;

2°) Che tutti i cavalli in tal modo vaccinati forniscono siero dotato di proprietà antistricniche manifeste, e tutti indistintamente raggiungono, nell'antagonismo d'azione contro la stricnina, il grado massimo indicato, per quanto in tempo molto diverso, in modo da potersi distinguere a tale riguardo cavalli siero-produttori ottimi, buoni e mediocri;

3°) Che una volta raggiunto il grado antistricnico massimo questo si conserva indefinitamente;

4°) Che il siero antitetanico il quale ebbe aggiunti dei disinfettanti (creosolo, fenolo, ecc.) perde gradatamente il suo potere antistricnico, come perde nello stesso tempo del suo potere antitossico ed immunizzante;

5°) Che il siero conservato senza aggiunta di disinfettanti e senza sterilizzazione di ordine fisico conserva invece inalterato, e per un tempo indeterminato, il suo potere antistricnico, come conserva intatto il suo potere antitossico ed immunizzante, per quanto nell'invecchiamento del siero si sia separata buona parte della colesterina in esso contenuta;

6°) Che sieri di diversa provenienza hanno un potere antistricnico differente, che è sempre inferiore a quello del nostro siero, ma sempre costante per ciascuna qualità di siero.

E possiamo anche aggiungere che i nostri risultati sperimentali trovarono piena conferma nella larga esperienza clinica fatta durante la guerra ultimamente combattuta.

Coi dati qui sopra riportati era possibile a tutti un controllo delle cose nostre giusto e sereno, confutando eventualmente le conclusioni cui siamo pervenuti col dimostrare, ad es., esservi un rapporto intimo e sempre costante fra le proprietà antitossiche dei vari sieri antitetanici ed il loro rispettivo potere immunizzante e curativo, oppure, dimostrando la mancanza di ogni parallelismo fra il potere antistricnico del siero antitetanico e l'azione immunizzante e curativa dello stesso siero contro il veleno del tetano.

---

(1) TIZZONI e PERRUCCI: loc. cit.

(2) TIZZONI e PERRUCCI: *Sulla conservabilità del potere immunizzante del siero antitetanico e sulle cause che possono limitarne la durata*, « Giorn. di Med. Militare », Fasc. V, 1918.



Invece, in una Nota preventiva (1), apparsa di recente in questo stesso Giornale, si vorrebbe, in base ad alcune considerazioni puramente interpretative, attaccare e demolire fino dalle fondamenta il metodo da noi proposto.

Infatti in tale lavoro si è *indotti a sospettare fondatamente* che l'azione antistricnica del siero antitetanico dipenda esclusivamente dalla colesterina in esso contenuta, che si troverebbe in maggior quantità nei vari sieri antitetanici a più forte potere antistricnico. In appoggio di questa idea si riportano i seguenti esperimenti:

1°) Che mgr. 3 di colestearina in sospensione acquosa ed in emulsione oleosa iniettati precedentemente nel peritoneo della cavia agirebbero allo stesso modo del siero antitetanico, cioè riescirebbero a salvare l'animale dalla minima dose mortale di stricnina introdotta dopo 24 ore e da dosi mortali successivamente iniettate a giorni alterni per un certo tempo;

2°) Che da esperienze ancora in corso per precisare l'importanza della colesterina nel determinare il potere antistricnico dei sieri antitetanici, l'A. si sente di potere affermare fino dai primi risultati che questo potere antistricnico è in qualche modo legato al contenuto più o meno grande di colesterina; la quale è chimicamente svelabile in 0.5 cmc. di quei sieri che hanno un potere antistricnico più intenso mediante le reazioni di Salkowski e di Liebermann.

Ora, per riguardo alla prima parte, noi avremmo potuto semplicemente opporre numerose nostre vecchie esperienze, sulle quali si fondavano appunto le conclusioni sommarie dei precedenti lavori in cui (ed anche in ciò in perfetto accordo col Lusini) si nega qualsiasi compartecipazione della colesterina e degli altri componenti normali del siero alle proprietà antistricniche del siero antitetanico; ma nel timore che qualche causa di errore avesse potuto influire sui risultati allora ottenuti, abbiamo voluto ripetere tali esperienze mettendoci nelle stesse identiche condizioni in cui si è posto l'A. in questione. Per confronto abbiamo voluto fare anche esperienze col siero antitetanico per stabilire in modo comparativo se e quali differenze vi fossero nei risultati conseguiti.

Ebbene, le *nuove ricerche con la colesterina non hanno fatto altro che confermare pienamente quelle precedenti*, per cui se in esse vi sono cause d'errore o difetto d'interpretazione, questi non stanno certo dalla parte nostra.

In appendice sono riportati i protocolli dei singoli esperimenti sui quali il pubblico può facilmente giudicare. La colesterina fu sempre adoprata in sospensione acquosa ed iniettata ora nel peritoneo ora sotto la pelle; il siero antitetanico fu egualmente iniettato in cavità peritoneale; la minima dose mortale di stricnina, come la mescolanza di colesterina e stricnina, di siero antitetanico e stricnina, fu sempre introdotta sotto la pelle; la distanza fra l'iniezione della colesterina o del siero antitetanico e della minima dose mortale di stricnina, quando non è espressamente indicata, fu sempre di 24 ore; la minima dose mortale di stricnina, capace di uccidere in media in 15-20 minuti, fu di

---

(1) LONDINI: *Sul potere antistricnico del siero antitetanico*. Nota preventiva. « Policlinico » M., Fasc. V, 1918.



mgr. 4 per le soluzioni vecchie; per quelle più recenti, che erano risultate meno tossiche delle precedenti, fu di mgr. 4.5 per kilogrammo.

Da questi esperimenti risulta chiaramente *che la colesterina annulla gli effetti della stricnina per mescolanza in vitro*, come per prima aveva dimostrato l'Almagià (1) (vedi Serie I); invece *essa non ha alcuna azione quando colesterina e minima dose mortale di stricnina sono iniettate separatamente nella cavia alla distanza di 24 ore l'una dall'altra* (vedi Serie II); e ciò a differenza di quanto avviene per il siero antitetanico (Serie IV).

Inoltre abbiamo trovato: che una quantità di colesterina, come 3-5 mgr., vale per mescolanza ad annullare gli effetti di una sola dose mortale di stricnina eguale a mgr. 4, mentre l'animale muore se la dose di stricnina è di mgr. 4.5, cioè è appena eccedente (Serie I); che la mescolanza di colesterina e stricnina non è nemmeno capace di determinare nella cavia un aumento di resistenza di una certa durata contro l'avvelenamento stricnico, perchè l'animale che ebbe tale mescolanza muore costantemente se a distanza di 24-48 ore si pratica una nuova iniezione colla minima dose mortale di stricnina (Serie III); per contro col siero antitetanico si hanno nello stesso animale fatti permanenti od almeno di una certa durata, in modo che esso sopravvive a nuove e ripetute iniezioni colla minima dose mortale di stricnina fatte anche a distanza di 25 giorni da quella del siero (Serie IV); finalmente che la quantità di siero antitetanico capace di annullare *in vitro* gli effetti della minima dose mortale di stricnina è un poco superiore, circa il doppio, di quella che riesce a salvare l'animale quando siero e stricnina sono iniettati separatamente nella cavia a distanza di 24 ore (Serie V).

In proposito degli esperimenti con la mescolanza di colesterina e di stricnina è bene far rilevare ancora alcuni fatti che possono condurre ad erronee interpretazioni dei risultati sperimentali ottenuti dai precedenti osservatori. Invero noi abbiamo trovato che un animale sopravvissuto alla iniezione di una mescolanza di colesterina e stricnina può resistere ad una nuova iniezione colla sola minima dose mortale di stricnina praticata 24-48 ore dopo, per altro a condizione che tale iniezione sia fatta al dorso in tutta vicinanza della precedente; *mentre questo non accade quando invece la seconda iniezione è praticata in una parte molto distante dalla prima, ad es. alla regione posteriore della coscia*.

Ciò trova la sua spiegazione nel fatto che molta della colesterina iniettata deve rimanere, come effettivamente rimane, nella parte dove è stata praticata l'iniezione della mescolanza, e che essa riesce anche nell'animale ad esercitare sulla stricnina successivamente iniettata quella stessa azione fisico-meccanica che ne annulla gli effetti *in vitro*, col determinare un ritardo od un frazionamento nell'assorbimento del veleno, in confronto alla corrispondente soluzione acquosa di stricnina.

---

(1) ALMAGIÀ: *Ricerche sulla possibilità di neutralizzare la stricnina con la colestearina, lecitina, ecc.*, « Boll. della R. Accad. Med. di Roma », Fasc. III, IV.



E poichè la dose di stricnina iniettata corrisponde alla minima mortale, così basta che la colesterina rimasta nel punto della iniezione ne trattenga una piccolissima quantità, o semplicemente ne rallenti l'assorbimento per pura azione fisico-meccanica, perchè l'animale non abbia a risentirne alcun effetto e sopravviva in buona salute. Per quanto la natura del fenomeno sia diversa, il fatto è identico a quello già dimostrato per riguardo alla iniezione sottocutanea di siero antitetanico e tossina del tetano fatte in punti fra loro distinti ma bastantemente vicini, in cui il valore immunizzante del siero viene ad essere maggiore di quello nel quale siero e tossina sono iniettati in regioni lontane, perchè nel primo caso dove i cerchi di assorbimento e di diffusione vengono fra loro reciprocamente a toccarsi od a sovrapporsi, buona parte della tossina rimane neutralizzata *in situ* essendo così sottratta all'azione generale sull'organismo (1).

Perciò per potere affermare con tutta sicurezza che un animale iniettato con sola colesterina riesce a sopportare l'iniezione della minima dose mortale di stricnina fatta dopo 24 ore, *bisogna che ciò avvenga in soggetto nuovo che non ha subito altri esperimenti del genere, e che l'iniezione della stricnina sia fatta in parti del corpo molto distanti dalla precedente, per evitare gli errori di giudizio che possono derivare dalla fissazione nell'animale a mezzo della colesterina rimasta in situ inassorbita di una piccolissima parte della stricnina introdotta; e tale da far mancare gli effetti mortali.*

Stabiliti questi fatti è facile dare il giusto valore ai precedenti esperimenti che a prima vista, e da chi non ha sufficiente pratica in materia, possono essere interpretati ed invocati come prove positive dell'azione che la colesterina è capace di esercitare sulla stricnina anche quando questa è iniettata separatamente nell'animale.

Così si può giustificare perchè il Raimondi (2), con un vero imbottimento del coniglio mediante la colesterina, nel quale cioè erano state fatte 10 iniezioni di colesterina di 20 cgr. ciascuna, praticate per 10 giorni consecutivi od in giorni alterni (ciò che conduce sempre a grave deperimento della nutrizione generale), sarebbe riuscito in due casi a far sopportare agli stessi animali una dose di stricnina di mgr. 0.60-0.65 per kilo; in un caso anche per due volte di seguito, mentre riuscì letale una terza iniezione di stricnina di mgr. 0.75 per kilo. Nei rispettivi protocolli essendo taciuta la via di introduzione della colesterina, è presumibile, anche per la dose elevata introdotta, che tali iniezioni fossero state praticate sotto la pelle, e che le iniezioni di saggio con la stricnina fossero pure praticate nel sottocutaneo in tutta vicinanza delle precedenti. Per altro è doveroso anche ricordare le giuste riserve dello stesso autore a riguardo

---

(1) TIZZONI: *Vaccinazione e sieroterapia contro il tetano. Contribuzione allo studio del meccanismo dell'immunità*, « Biblioteca medica Italiana », pag. 104 e segg.

(2) RAIMONDI: *Sul modo di azione dei sieri antitetanici e di alcuni preparati chimici rispetto all'avvelenamento di stricnina*, « Arch. f. exp. Pathologie u. Pharmakologie », Bd. 59-bis, 1908, pag. 449.



di questi esperimenti, affrettandosi a dichiarare nelle conclusioni che *i risultati da lui conseguiti richiedono di essere confermati da più estese ricerche.*

Le medesime obiezioni possono farsi a riguardo delle esperienze posteriori di Lusini e Mori (1), i quali avrebbero trovato che la iniezione della colesterina e stricnina fatte separatamente nel coniglio, e tanto in modo contemporaneo quanto facendo precedere quella della colesterina di qualche tempo, fino ad un giorno intero, sono ben tollerate dall'animale, così da ritenere che la precedente iniezione della colesterina sia stata atta a difenderlo dall'azione della stricnina somministrata in minima dose mortale o poco più. Probabilmente anche in queste esperienze del Lusini e Mori l'iniezione della colesterina e quella della stricnina erano state fatte sotto la pelle ed in parte del corpo fra loro molto vicine, da cui la fissazione di una parte della stricnina iniettata per opera della colesterina rimasta inassorbita e la sopravvivenza dell'animale.

Non risulta che l'Almagià (2) abbia fatto prove in vivo, vale a dire introducendo nell'animale colesterina e stricnina con iniezioni separate e distinte.

Quindi nessuna esperienza precedente serve in modo inconfutabile a dimostrare che la colesterina iniettata separatamente nell'animale è capace di annullare l'azione della minima dose mortale di stricnina; perciò quella dell'autore in questione sopra riportata, in cui l'iniezione della colesterina e della stricnina furono fatte in regioni separate e distinte, tanto da potersi escludere qualsiasi azione di contatto, finora sarebbe la sola discordante. Ma a tale riguardo crediamo opportuno richiamare l'attenzione sopra un inconveniente che in questi esperimenti può verificarsi, e cioè che se non si adoperano soluzioni di stricnina bastantemente vecchie e ripetutamente controllate, con facilità si verificano oscillazioni negli effetti tossici della minima dose mortale, per quanto questa sia sempre esattamente calcolata per la cavia a mgr. 4 per kilogrammo.

In ogni modo, qualunque sia la spiegazione che si vorrà dare dei pochi casi positivi finora noti, è certo questo: che gli esperimenti con l'iniezione separata nell'animale della colesterina e della stricnina non sempre e non a tutti sono riusciti, e quando ciò è accaduto, questo il più spesso si è verificato in particolari condizioni in cui può entrare anche nell'animale un'azione di contatto o di fissazione; mentre il siero antitetanico provato nello stesso modo contro la stricnina è riuscito sempre e nelle mani di tutti, qualunque sia la parte nella quale è stato introdotto.

Crediamo così di aver dimostrato che *la colesterina non agisce contro la stricnina altro che per mescolanza e come conseguenza di un fenomeno comune, l'assorbimento, mentre il siero antitetanico opera sull'animale anche separatamente, determinando nella cavia e nel coniglio un'assoluta resistenza contro*

---

(1) LUSINI e MORI: *Sull'azione disintossicante dei principi componenti la bile rispetto alla stricnina*, « La Clinica Veterinaria », Sez. Scientifica, 1909, pag. 27.

(2) ALMAGIÀ: loc. cit.



*l'avvelenamento da stricnina di durata bastantemente lunga e del tutto paragonabile a quanto si riscontra nell'immunità specifica.*

In altre parole la colessterina ed il siero antitetanico non solo rispondono nell'esperimento contro la stricnina in modo del tutto differente, ma molto diverso è il meccanismo col quale tali prodotti operano.

I risultati meno favorevoli che si hanno col siero antitetanico negli esperimenti per mescolanza di fronte a quelli in cui siero e stricnina sono iniettati separatamente nell'animale e ad una certa distanza di tempo, trovano poi la loro ragione in una maggiore velocità delle correnti di assorbimento e di diffusione della stricnina in rapporto a quelle dei componenti colloidali del siero ai quali il corpo specifico probabilmente appartiene. Per cui un più sollecito assorbimento ed una più rapida diffusione della stricnina che trovasi nella mescolanza, fanno sì che questa esercita indisturbata la sua azione sul sistema nervoso, prima che il rispettivo elemento specifico del siero antitetanico abbia avuto tempo e modo di essere assorbito e di potere esercitare la sua azione antagonistica.

A prova di questo abbiamo fatto separatamente nell'animale l'iniezione del siero e quella della stricnina, ma a brevissima distanza di tempo, di 30 minuti, ed abbiamo praticata la prima in cavità peritoneale anzichè sotto la pelle, così da compensare la diversa velocità di assorbimento e di diffusione dei due corpi e da permettere alla stricnina di arrivare al sistema nervoso quando questo era già sufficientemente protetto. Ebbene, in questo esperimento si ottenèva risultato positivo e l'animale fu salvato, per quanto si usasse la stessa dose di cmc. 0.2 che si era dimostrata sufficiente quando siero e stricnina erano stati iniettati alla distanza di 24 ore, e che invece aveva fallito nelle prove per mescolanza. (Vedi Esperimento 4°, Serie IV).

Questo serve di importante conferma alla conclusione che il siero antitetanico non neutralizza l'azione della stricnina per semplice affinità chimica e nemmeno per puro fenomeno meccanico-fisico di assorbimento e di trattenuta.

Finalmente riguardo alle esperienze praticate nella cavia con la iniezione separata di siero e stricnina, noi possiamo oggi affermare che questo animale serve benissimo, come il coniglio, ed anche meglio di questo, per la determinazione del potere immunizzante e curativo del siero antitetanico, offrendo una scala di giudizio molto più larga che ci permette di apprezzare nel valore del siero delle differenze anche più piccole, perfino di decimi, e di presentare un limite molto più netto fra risultato positivo e negativo. Infatti, mentre nella cavia si verificano due sole possibilità, cioè che essa non presenti nessun fenomeno morboso, o leggere, transitorie scosse, specie di fugaci sussulti, ed allora sempre sopravvive, oppure cada a terra colpita da accesso stricnico, nel qual caso costantemente muore dopo un tempo variabile; invece il coniglio, anche quando avviene l'accesso e cade a terra, non sempre muore, ma alcune volte dopo poco solleva la testa, si rialza sul treno anteriore e poi sul posteriore, che spesso rimane per qualche tempo contratto o paralizzato. Così, mentre nella cavia l'accesso segna il limite netto fra i casi che muoiono e quelli che soprav-



vivono, invece nel coniglio, non è più l'accesso che stabilisce il risultato positivo o negativo della prova, bensì la morte o la sopravvivenza dell'animale, per la quale alcune volte si richiede qualche tempo prima di poter dare un giudizio definitivo.

Quanto alla seconda parte della Nota in questione ricordiamo anzitutto che la quantità di colesterina contenuta nel siero di cavallo normale oscilla da mgr. 0.000298 a mgr. 0.000521 a cmc. (1), e che per le precedenti esperienze del nostro siero antitetanico bastano appena cmc. 0.5 per salvare il coniglio dalla minima dose mortale di stricnina e cmc. 0.2 per ottenersi lo stesso effetto nella cavia, che contengono corrispondentemente nel primo caso mgr. 0.000149 a mgr. 0.000260 di colesterina e nel secondo mgr. 0.000596 a mgr. 0.000104 di colesterina; perciò la vaccinazione dovrebbe aumentare il contenuto di colesterina del siero in una proporzione così enorme che quasi non può concepirsi e col solo risultato di ottenere esclusivamente effetti di contatto o per azione meccanico-fisica.

Del resto se anche effettivamente fosse provato questo eccessivo aumento della colesterina nel siero antitetanico, quello che per ora non è, ciò non varrebbe affatto a spiegare l'azione neutralizzante che tale siero dispiega sulla stricnina, e tanto *in vitro* quanto nell'animale. Al massimo tale risultato potrebbe solo dimostrare che le varie colture, in ragione della loro tossicità e delle loro particolari qualità tossiche, possono molto diversamente influire sul ricambio materiale dell'animale vaccinato, in modo da elevare in proporzione molto diversa il tasso normale della colesterina nel siero, le nostre in un grado molto più elevato delle altre. Ciò confermerebbe ancora una volta, per quanto in via indiretta, l'esistenza di differenze qualitative nelle varie colture del tetano e nelle rispettive tossine adibite alla preparazione del siero antitetanico già precedentemente dimostrate e ricordate in più circostanze (2).

Sulla interpretazione del fenomeno noi concordiamo pienamente con quanto ebbe a dire in proposito il Lusini (3), cioè che il potere del siero antitetanico di annullare gli effetti della stricnina non è prodotto dagli elementi comuni del siero, bensì da un corpo specifico la cui azione non si esplica per mezzo di legame chimico, derivante da affinità specifica, come avviene per i vari sieri antitetanici di fronte al relativo antigene, ma si produce per un vero antago-

(1) BOTTAZZI: « Chimica fisiologica », Tab. VIII, pag. 118.

(2) TIZZONI: *Vaccinazione e sieroterapia contro il tetano*, loc. cit.

TIZZONI: *Sul modo di determinare la potenza del siero antitetanico col metodo della mescolanza in vitro*, « Riforma Medica », anno XV, nn. 242, 243, 244, 245, 246, 1899.

TIZZONI: *Sulle differenze nell'azione patogena per la mia tossina del tetano e quella del Behring*, « Gazzetta degli Ospitali e delle Cliniche », n. 39, anno 1900.

RIGHI: *Contributo alle varietà batteriche; per le differenze fra il bacillo del tetano di Tizzoni e quello di Behring*, « Giornale Internazionale di Medicina pratica », n. 13-14, luglio 1901.

(3) LUSINI: loc. cit.



nismo fisiologico. E noi nelle nostre pubblicazioni abbiamo portato molti fatti diretti ed indiretti in appoggio a questo concetto; compreso quello ultimo sopra riferito, cioè che per far sopportare alla cavia la minima dose mortale di stricnina, occorre nella mescolanza *in vitro* una quantità doppia di siero di quella che è sufficiente per ottenere lo stesso risultato nell'animale con l'iniezione separata di siero e stricnina, fatte alla distanza di 24 ore l'una dall'altra.

In ogni modo, qualunque sia l'interpretazione del fenomeno, non diminuisce per questo la sua importanza nella determinazione del potere immunizzante e curativo del siero antitetanico, nonchè la sua superiorità di fronte a tutti gli altri metodi di determinazione noti, nei quali si esperimentano nell'animale mescolanze di siero antitetanico e della relativa tossina ed i cui difetti furono più volte rilevati nelle precedenti pubblicazioni.

### Protocollo degli esperimenti.

#### SERIE I. — *Esperienze con mescolanza in vitro di colesterina e stricnina.*

No. delle esperienze	Animale	Peso in grammi	Mescolanza		Esito	Osservazioni
			colesterina	stricnina		
1	Cavia	270	mgram. 3	mgram. 4 p. kg.	vive	
2	»	220	» 5	» 4 »	vive	
3	»	250	» 5	» 4 »	vive	
4	»	240	» 5	» 4 »	vive	
5	»	250	» 5	» 4,5 »	+ in 11 m'	



SERIE II. — Esperienze con iniezione separata nell' animale di colesterina e stricnina.

N <sup>o</sup> . delle esperienze	Animale	Peso in grammi	Colesterina		Stricnina	Esito	Osservazioni
			Quantità	Sede della iniezione			
1	Cavia	220	mgram. 3	peritoneale	mgram. 4 p. kg.	+ in 12 m'	
2	"	250	" 6	"	" 4 "	+ in 32 m'	
3	"	230	" 10	"	" 4 "	+ in 13 m'	
4	"	280	" 10	"	" 4,5 "	+ in 27 m'	soluzione recente di stricnina
5	"	370	" 10	sottocutanea	" 4,5 "	+ in 28 m'	iniezione della stricnina al dorso in punto distante da quello della colesterina.
6	"	290	" 10	"	" 4,5 "	+ in 16 m'	iniezione della stricnina alla coscia



**SERIE III. — Esperienze sulla durata della resistenza alla stricnina  
determinata dalla iniezione della mescolanza in vitro di colesterina e stricnina.**

N° delle esperienze	Animale	Peso in grammi	Mescolanza		Successive iniezioni di stricnina			Esito
			colesterina	stricnina	distanza	quantità	sede	
1	Cavia	220	mgram. 5	mgram. 4 p. kg.	—	—	—	vive
»	»	»	—	—	24 ore	mgram. 4 p. kg.	dorso	vive
»	»	200	—	—	48 ore	» 4 »	ventre	+ dopo ore
2	»	270	mgram. 3	mgram. 4 p. kg.	—	—	—	vive
»	»	»	—	—	48 ore	mgram. 4 p. kg.	dorso (a)	+ in 14 m'
3	»	240	mgram. 5	mgram. 4 p. kg.	—	—	—	vive
»	»	220	—	—	24 ore	mgram. 4 p. kg.	dorso (b)	vive
»	»	220	—	—	48 ore	» 4 »	coscia	+ in ore 1 e 16 m'
4	»	250	mgram. 5	mgram. 4 p. kg.	—	—	—	vive
»	»	230	—	—	24 ore	mgram. 4 p. kg.	coscia	+ in ore 1

(a) L' iniezione di stricnina fu fatta a distanza dal punto in cui venne praticata quella della mescolanza colesterina-stricnina.

(b) L' iniezione di stricnina fu fatta quasi nello stesso punto in cui venne praticata quella della mescolanza colesterina-stricnina.



**SERIE IV. — Esperienze con l'iniezione separata del siero antitetanico e della stricnina**  
(iniezione del siero, endovenosa nel coniglio, peritoneale nella cavia).

N° delle esperienze	Animale	Peso in grammi	Cavallo siero produttore	Quantità di siero iniettata	Stricnina	Distanza dalla iniezione del siero	Esito	Osservazioni
1	Cavia	270	Vena	cmc. 0,5	mgram. 4 p. kg.	24 ore	vive	
»	»	»	»	» »	» 4 »	2 giorni	vive	
»	»	290	»	» »	» 4 »	3 »	vive	
»	»	290	»	» »	» 4,5 »	10 »	vive	prova comparativa con le esperienze 5 e 6 Serie II.
»	»	370	»	» »	» 4 »	15 »	vive	
»	»	360	»	» »	» 4 »	25 »	vive	
2	Coniglio	1350	Tagiura	cmc. 0.5		24 ore	vive	
3	Cavia	270	»	» 0.2	» 4 »	» »	vive	
4	»	290	»	» 0.2	» 4 »	30 m'	vive	
5	»	240	»	» 0.1	» 4 »	24 ore	+ in 14 m'	

**SERIE V. — Esperienze con mescolanza in vitro di siero antitetanico e stricnina.**

N° delle esperienze	Animale	Peso in grammi	Cavallo siero produttore	Mescolanza		Esito	Osservazioni
				siero	stricnina		
1	Cavia	220	Tagiura	cmc. 0,2	mgram. 4 p. kg.	+ in 58 m'	
2	»	210	»	» 0.2	» 4 »	+ in 24 m'	tenuta la mescolanza 24 ore al termostato.
3	»	250	»	» 0.3	» 4 »	+ in 27 m'	
4	»	380	»	» 0.4	» 4 »	vive	
5	»	210	»	» 0.5	» 4 »	vive	



## III.

CLINICA MEDICA GENERALE MILITARIZZATA DELLA R. UNIVERSITÀ DI TORINO

Direttore: Prof. Senatore C. BOZZOLO

OSPEDALE MILITARE SPECIALIZZATO PER LA MALARIA « DUCHESSA ISABELLA » TORINO

Direttore: Colonnello medico Dott. Cav. M. CUSANI

## Un caso di chiluria intermittente da malaria

per il dott. GUSTAVO QUARELLI, Docente e Capo Reparto.

Pei medici, e sono ben numerosi, che non hanno esercito e non eserciscono in zone malariche, l'infezione malarica, pur essendo malattia così diffusa, era molto imperfettamente conosciuta: qualche ammalato di passaggio con tipici accessi terzanari o quartanari, qualche forma, meno frequentemente diagnosticata, spesso se a decorso irregolare, di malaria estivo-autunnale, rappresentavano i limiti delle conoscenze cliniche, limiti ben ristretti che facevano, ad ogni modo, perdonare l'ignoranza della così varia sintomatologia della malaria, che trasformandosi, come la sifilide, col diventare cronica, in una malattia costituzionale vera e propria, può presentare tutto il proteiforme, svariaticissimo aspetto, dovuto alle più differenti alterazioni, dei sistemi, organi, tessuti, umori dell'organismo.

L'attuale guerra mondiale ha portato alla clinica un contributo non indifferente. Malattie ed epidemie assolutamente nuove o sconosciute sono apparse all'indagine medica e fra esse in primissima linea, le più svariate forme cliniche di malaria.

Il problema della malaria è ormai all'ordine del giorno della medicina sociale, pel pericolo veramente grave che l'enorme numero di malarici affetti da ogni forma di ematozoi e fra essi numeroso il plasmodio della terzana maligna, ed ha obbligate le autorità sanitarie, civili e militari, ad accorrere ad immediati ripari, primo fra essi, in Italia, la costituzione di sezioni specializzate e di reparti, per la cura e la bonifica dei malarici.

Ed è in tali centri antimalarici impiantati in ogni regione del Paese che il medico ha potuto allargare ed approfondire le sue cognizioni sopra questo importante capitolo della patologia e della clinica.

Le varie forme cliniche di malaria a noi riferite da quanti nel fervore delle ricerche che seguirono alla scoperta dei parassiti, specie dagli italiani, riassunte nel classico trattato di Vittorio Ascoli (1), furono dal Castellani in una

---

(1) *La Malaria*. Unione tipografico-editrice torinese.



interessante, recente pubblicazione sulla malaria nella zona Balcanico-Adriatica (1), fatte conoscere alla classe medica. Tale interesse generale scientifico, diventa particolarissimo per l'Italia, poichè è appunto dalla Zona Adriatico-Balcanica che la grandissima maggioranza dei casi di malaria giunse alle sezioni specializzate del Paese.

Non insisterò, sia pure in riassunto, a ricordare come la malaria possa simulare le più svariate entità cliniche, non solo mediche, ma chirurgiche, ciò esulando dal compito prefissomi con questa mia nota.

Tra le varie forme di malaria che ebbi occasione di esaminare, una ha presentato un maggior interesse, poichè, pur tenendo conto della difficoltà delle ricerche bibliografiche dell'attuale momento, in nessun trattato come in nessuna monografia, ho potuto rintracciare anche un solo cenno.

Si tratta di un caso di chiluria intermittente (nella quale dovevano escludersi la filaria e la bilarzia), che compariva durante gli accessi malarici dovuti al parassita della forma estivo-autunnale.

Credo utile la pubblicazione del mio caso perchè probabilmente metterò il medico sulla strada di qualche ricerca su tale sindrome morbosa, sotto il punto di vista etiologico, assolutamente insospettata.

P... S..., soldato d'anni 39, nato a Russo e residente a Faenza. Entrato in Ospedale il 19 aprile 1918. Nulla di importante nel gentilizio; dichiara di essere mai stato ammalato; non ricorda di avere sofferto le malattie dell'infanzia. È ammogliato ed ebbe un solo figlio, vivente e sano come la madre.

Trovandosi nel Basso Isonzo, pur avendo fatta la cura profilattica col chinino (?), ebbe nel settembre 1917 il primo accesso malarico. Fu ricoverato in vari Ospedali. Ebbe scarsi accessi febbrili, durante i quali egli dichiara di avere osservato che le sue urine diventavano più o meno intensamente lattiginose; dice però di non avere data importanza soverchia alla cosa e di non averne fatto parola ai medici cui passò assolutamente inosservata. Talora soffriva di dolori lombari durante gli accessi malarici. È moderato fumatore e bevitore; è abile alle fatiche di guerra. Subì tutte le vaccinazioni preventive antitifiche, anticoleriche ed antivaiolose.

Obbiettivamente presenta: pelle e mucose visibili pallide; pannicolo adiposo quasi mancante; masse muscolari ridotte; pleiade inguinale. Nulla di importante all'esame del capo e del collo. Torace ampio; lieve smorzamento della fossa sopra clavicolare di sinistra; l'apice sin. è lievemente abbassato. Respiro vescicolare su tutto l'ambito polmonare. Cuore in limiti, primo tono alla punta diffuso, lievemente accentuato il 2° tono aortico; polso regolare per ritmo e frequenza, lievemente duro. Addome meteorico, tumido. Il fegato si palpa a due dita dall'arco costale sul prolungamento della emiclaveare, non è duro, il bordo è arrotondato, la superficie liscia.

Milza: il polo superiore si rileva alla percussione al margine superiore sulla 8ª costa tra la ascellare posteriore e media, si palpa a 3 dita dall'arco costale, è dura e dolente.

Riflessi cutanei, tendinei: normali. Nessun disturbo nella motilità.

Le urine sono limpide: quantità 1500, densità 1014, acide, presentano tracce di urubilina, non sostanze abnormi, urea 14 ‰.

Reazione di Wassermann negativa.

Esame del sangue: Emometria 60; globuli rossi 3,500,000; globuli bianchi 4800; valore globulare 0.78.

---

(1) « Annali di medicina navale e coloniale », anno XXIV, vol. 1, fasc. III e IV.



Formula leucocitaria: Polinucleati neutrofili 68; linfociti piccoli e medi 22; monucleati 9; eosinofili 1.

Il siero del sangue dopo coagulazione anche durante gli accessi non è lattiginoso.

Riassumiamo per brevità il lungo decorso della malattia. Il malato ebbe vari accessi febbrili preceduti da brividi; talvolta tali accessi ebbero il carattere della febbre bidua; durante l'accesso le urine erano sempre lattiginose, e tali si mantenevano per 10-12 ore dopo l'accesso; spesso comparivano dolori lombari. L'esame di tali urine fu ripetuto molte volte e per brevità riferiamo un solo esame che poco si discosta dalla maggior parte degli altri.

Durante il periodo interaccessionale ripetuti furono gli esami delle urine che si presentavano normali, salvo che con qualche traccia di urubilina. L'esame microscopico del sedimento fu sempre assolutamente negativo. Nei periodi interaccessionali e durante gli accessi febbrili, l'esame del sangue ripetuto nelle varie ore del giorno e della notte esclude sempre la presenza di filarie; il sangue era esaminato a fresco e colorato col Maj-Grunwald-Giemsa.

Durante gli accessi furono talora, non sempre, trovati, parassiti a forma di piccoli anelli, con uno o due castoni, e di semilune. Mai si trovarono parassiti a forma di grossi anelli o parassiti maturi della terzana benigna e della quartana. Nessun dubbio quindi che si trattasse di una malaria estivo-autunnale.

Un accesso febbrile durato tre giorni era stato dal medico curante sospettato di origine influenzale, ma i parassiti della malaria furono trovati nel sangue circolante e la cura chininica troncò la febbre.

La cura intensa con chinino per bocca e per iniezione e con iniezioni di arsenobenzolo troncò con difficoltà gli accessi, nel senso che questi si ripeterono ancora, per quanto a molto lunghi periodi di distanza (due mesi ed oltre). L'ammalato fu dimesso in buone condizioni generali ed inviato in convalescenziario dopo sei mesi di degenza e continua osservazione.

\*\*\*

L'esame delle urine ripetuto durante gli accessi diede, come dicevasi, un quasi sempre costante risultato corrispondente all'incirca al seguente:

Urine fortemente lattescenti lasciando una patina torbida ed untuosa sulle pareti del recipiente che le contiene. Abbondantissimi coaguli in sospensione ed in fondo.

Reazione acida.

Quantità 1200.

Albumina 14 ‰.

Urea 24.08 ‰.

Zucchero: assente.

All'esame microscopico, fra un numero grandissimo di globuli a forma di cocci, si trovano, in una forte quantità, dei linfociti e dei polinucleati: i linfociti si rilevano abbondantissimi nel sedimento delle urine centrifugate.

I linfociti si rinvenivano bene conservati nelle urine ancora dopo 4-5 giorni dalla emissione, essendo le urine tenute in ghiacciaia.

Le urine si conservavano bene, senza fermentare, *in vitro*, ancora dopo oltre 20 giorni dalla emissione; dopo tale epoca sono state gettate.

Nelle urine mai si trovano parassiti o uova di parassiti.

Non fu possibile la cistoscopia e il cateterismo degli ureteri durante gli accessi; tali esami eseguiti nel periodo interaccessionale dal prof. Uffreduzzi, Aiuto della Clinica chirurgica, danno esiti negativi.



Le urine già appena emesse sono torbide, fortemente lattescenti aggiungendo dell'etere all'orina alcalinizzata con ammoniaca in una provetta; dopo avere capovolto varie volte il liquido si rileva che la lattescenza diminuisce notevolmente; scuotendo una buona quantità di urine con etere, facendo evaporare lo stesso in una capsula, lavato il residuo con acqua, fatto sciogliere nuovamente il residuo con etere e versato su carta comune dà la caratteristica macchia di grasso.

L'esame microscopico delle urine dimostra, come già abbiamo detto, la presenza di una quantità di minutissime goccioline rotonde, molto simili ai cocci, colorabili intensamente in nerastro coll'acido osmico, facendo evaporare una goccia di orina su un vetro portaoggetti e colorandola in seguito con vapori di acido osmico.

Che si tratti di gocce grasse è ancora dimostrata dalla colorazione col Sudan III, seguendo il metodo da me indicato con Buttino (1) per la colorazione del sangue contenente granulazioni sudanofile e riportato come metodo di Martin e Cohn (2) da Pierret (3).

Fissazione della goccia seccata sul vetrino portaoggetti per 10 minuti ai vapori di formaldeide e colorazione per altri 10 minuti con soluzione alcoolica concentrata di Sudan, e quindi, dopo breve lavaggio colorazione all'ematosilina, montaggio in glicerina.

Tale colorazione permise non solo di rilevare ben colorate in rosso arancio le goccioline di grasso, ma ancora in viola i nuclei cellulari.

\* \* \*

Un primo quesito.

Le urine emesse dal nostro ammalato sono semplicemente lipuriche o piuttosto chiluriche?

Il nome di lipuria ha, come è noto, un significato generico ed esprime la presenza di grasso nelle urine al momento della sua emissione senza pregiudizio delle proprietà chimiche e fisiche di tale grasso. Chiluria è invece un caso particolare, ben definito, di lipuria, nella quale oltre al grasso propriamente detto si trovano nel medesimo tempo nelle urine gli altri elementi del chilo e particolarmente albumina, fibrinogeno, globuli bianchi e specialmente linfociti ed è dovuta al passaggio del chilo nelle urine.

Prescindendo dalla classificazione piuttosto complicata e più recente di Pierret che divide le lipurie in lipurie pure, lipurie associate e false lipurie, con suddivisioni multiple relative a ciascuna di queste categorie, a noi preme di mettere in rilievo soltanto questo, che l'alterazione urinaria del nostro ammalato corrisponde, come vedremo, ad una chiara forma di chiluria.

---

(1) « Giorn. R. Accademia di Medicina di Torino », 1917 e « Riv. crit. di clin. med. », n. 21 e 22, 1917.

(2) *Précis de micros. clin.* Paris, 1914.

) *La lipurie.* Paris, Steinheil ed.



Le chilurie sono adunque lipurie associate, a grassi emulsionati.

Nella diagnosi generica di una lipuria occorre mettersi al riparo di cause di errore. Il grasso può essere aggiunto fraudolentemente nelle urine, per es., con latte, od altre sostanze; l'errore nel nostro caso era evitabile, facendo, come si fece, orinare di presenza il malato, che d'altronde presentava le urine lattescenti solo durante gli accessi febbrili, quando egli cioè non poteva prevedere l'accesso stesso.

Urine lattescenti simulanti l'aspetto di una chiluria, possono aversi pure nella uraturia, fosfaturia, piuria, batteriuria, ematuria; tale errore era facile di evitare nel nostro caso, forse la sola piuria può essere abitualmente più facilmente causa di sbagliata interpretazione, in quanto che la degenerazione grassa dei globuli di pus, mette nella piuria in libertà delle sostanze grasse che determinano una vera pseudochiluria che può essere facilmente riconoscibile colla reazione di Donné: aggiungendo ammoniaca al deposito formato alle urine lasciate in riposo, queste diventano vischiose. L'esame microscopico poi del sedimento dimostra inoltre nelle urine contenenti pus, i polinucleati abbondanti e degenerati, mentre nella chiluria si trovano linfociti perfettamente conservati.

Le urine lipuriche possono, associate ad altri elementi, simulare una chiluria; una nefrite, una tubercolosi renale, per es., quando si associano ad una lipuria possono far erroneamente pensare ad una chiluria, ma un serio esame del malato ed un esame ripetuto delle urine e l'esame microscopico del sedimento, devono evitare qualsiasi dubbio.

La galatturia che in casi di lipuria femminile può essere messa in discussione, d'altronde molto rara, si accompagna spesso alla presenza dei globuli lattei gialli e che facilmente si fondono assieme, di galattosio, di caseina e di fibrinogeno, ma particolarmente dalla assenza di globuli bianchi, la diagnosi differenziale specie per quest'ultimo dato non può quindi essere difficile colla chiluria.

Tralascio di parlare dell'elaiuria consecutiva alle iniezioni di forte quantità di grassi.

Caratteristiche delle urine chiloze sono la lattescenza per la presenza di grassi emulsionati. Abitualmente questo è uno dei segni differenziali colla semplice lipuria, sul quale insiste particolarmente Courtj (1), fatto sul quale Pierret ha diminuita l'importanza diagnostica differenziale avendo egli trovato delle urine non chiluriche opalescenti per grassi finamente emulsionati.

Ad ogni modo possiamo trarre per stabilito che le urine chiloze contengono i grassi sempre emulsionati, mentre quelle esclusivamente lipuriche contengono grassi quasi mai emulsionati.

La coagulabilità è un secondo carattere assai importante. Hugoumeng (2) ritiene che la linfa contenga 1,70 gr. di fibrinogeno per litro e il chilo, secondo

---

(1) *Chylurie non parasitaire*. Ducros et Lombard, Valence.

(2) Cit. da Pierret.



Hoppe Seijler circa 6 gr. per litro. Tale grande quantità di fibrinogeno è la causa della coagulazione che si trova permanentemente nella chiluria.

Le urine possono coagulare quasi in toto, oppure come nel nostro caso ed in altri ricordati nella letteratura (Murri) presentano una quantità di piccoli coaguli. Tali coaguli nell'uretere o nel bacinetto possono produrre delle crisi più o meno dolorose (nel nostro ammalato spesso si avevano dolori lombari anche intensi), mentre grossi coaguli nella vescica possono essere causa di ritenzione dell'orina (Le Deuter).

L'albumina si trova costantemente nelle urine chilose da un minimo trovato da Brieger (1) (traccie) ad un massimo di 14 gr., per litro trovato da Bence Jones (2).

Tale albumina è in parte costituita dalla globulina normalmente contenuta nei globuli, in parte dalla siero albumina e in fine dal fibrinogeno prima ricordato.

I linfociti sono costanti nella chiluria, come elementi costitutivi del chilo, ad essi si uniscono in scarsa quantità dei granulociti. Coll'esame microscopico del sedimento è facile trovarli.

Altro sintomo caratteristico è quello della conservazione prolungata in vitro delle urine chilose (Ratherj, Cestan e Pujol, Pierret). Altri elementi possono trovarsi nella chiluria, ma non sono patognomonicici della stessa e fra essi lo zucchero e la colesterina.

Dal riassunto delle varie forme di urine lattescenti, la presenza di grasso nelle urine del mio ammalato fecero senz'altro ammettere una lipuria e la morfologia dei grassi stessi, finemente emulsionati, la presenza di elementi figurati, di albumina, di coaguli, non lasciava dubbio su una forma di chiluria.

\*\*\*

Se per la lipuria semplice si sono trovate innumeri cause etiologiche, fatto questo ben comprensibile quando si pensi che anche fisiologicamente si può avere una lipuria e che nelle più svariate malattie infettive parassitarie, compresa la malaria (Monvenoux), organiche, del ricambio, chirurgiche, la lipuria può per lo più rappresentare una esaltazione di un fatto fisiologico, per la chiluria invece il capitolo della etiologia è molto ristretto; esso può essere dovuto ad una oblitterazione endogena dei linfatici da parassiti, quali la filaria e da bilarzia, per linfoangiti croniche e tubercolari, cancerose ecc; tumori ganglionari e per oblitterazioni esogene per compressione da adeniti, ptosi viscerali; da tumori, strozzamenti interni, assorbimenti di versamento chilososi ed infine ad una vera chilemia (Pierret).

Come abbiamo visto nel nostro caso non esisteva chilemia di sorta, non esisteva la bilarzia e tanto meno la bilarzia, la chiluria era intermittente e non

---

(1) *Charité Annalen*, 1882 e in Brandenburg « *Deut. med. Woch.* », 1919.

(2) Cit. da Pierret.



potevano trovarsi le ragioni permanenti di una oblitterazione endogena od esogena dei linfatici.

L'unico fatto preciso accertato in modo indiscutibile è che la chiluria si presentava intermittente e solamente durante i tipici accessi di malaria, che per nostro conto durante gli accessi di chiluria avevamo rilevati i tipici accessi clinici della malaria, e trovato anche in circolo i parassiti della forza estivo-autunnale, che infine colla cura antimalarica gli accessi essendosi rarefatti, non comparve chiluria nel periodo interaccessionale, nè più si riprodusse quando la cura malarica era terminata ed il malato non aveva più avuti degli accessi febbrili.

Se la correlazione etiologica fra malaria e chiluria è indubbia, ben più difficile però resta a spiegare la patogenesi di questo caso di chiluria intermittente trattandosi di un caso non giunto al tavolo anatomico.

Esistono però alcuni casi che ricordiamo, perchè venuti alla necropsia e che possono chiarire la patogenesi della chiluria nostrana.

Degno di ricordo è quello di Roberts portato al tavolo settorio, nel quale l'esame della parete addominale fece vedere una immensa esagerazione dei plessi linfatici che il Roberts (1) riteneva diffusa dalla parete addominale alla parete anteriore della vescica.

Il Murri (2) però reputa non ancora spiegato il processo pel quale si produceva la chiluria, essendo la vescica all'esame microscopico stata trovata, come riferisce Roberts, sana.

Senza indugiarci sulla patogenesi del caso, effettivamente devesi rilevare che esisteva una alterazione assai importante della circolazione linfatica addominale paravescicale.

Un altro caso di chiluria venuto al tavolo anatomico è stato riferito da Port, della Clinica di Bäumlér.

In esso un pacco di ghiandole tubercolari comprimeva il dotto toracico e determinava una forte stasi dei vasi affluenti che si propagava ai linfatici delle vie renali. La chiluria era intermittente e ciò perchè le ghiandole essendo caseose si erano alcune di esse aperte o nell'esofago o nel bronco sinistro, e quando si svuotavano, colla scomparsa del loro turgore, compariva la stasi e la chiluria. Anche in questo caso non è stato assodato ove il chilo passasse nelle urine, il Port, ed il Murri è della stessa opinione, ritiene che il passaggio avvenisse nei bacinetti; in questo caso di chiluria nostrana, l'autopsia ha ad ogni modo dimostrato che essa era in rapporto ai momenti di stasi nel circolo linfatico addominale.

D'altronde molti autori hanno supposto che il passaggio del chilo si produca per una lesione anatomica dovuta ad una fistola fra un linfatico e la parte di una delle vie orinarie. Rathery in una sua lezione (3) riferisce il caso di una chiluria intermittente in una donna, chiluria che si presentava solamente dopo

---

(1) Cit. da Murri.

(2) « La Clinique » n. 35, 1913.

(3) *Lezioni cliniche*.



che la paziente era stata lungo in decubito dorsale e che Rathery mette in rapporto con una alterazione o predisposizione anatomica della sua paziente.

In un caso descritto dal professore Murri, in una sua magistrale lezione, di emato-chiluria nostrana, per molte convincenti considerazioni, è dal Murri sospettato che la lesione causante la chiluria fosse endorenale, permettendo una filtrazione della linfa e con essa del chilo, dai vasi linfatici del rene.

Se si tiene conto della relativa frequenza, specie nella malaria da *terzana maligna* (Ascoli) di alterazioni funzionali ed anatomopatologiche del rene, la presenza di una chiluria nel nostro caso potrebbe anche trovare una spiegazione nella teoria renale del Murri.

Se si considera che il plasmodio della malaria, pur essendo diffusissimo nell'organismo, tuttavia, per la sua particolare localizzazione può causare delle specialissime sindromi cliniche, che si rendono particolarmente evidenti durante gli accessi, per esempio, le coliche appendicolari, con congestione dell'appendice, dovute ad una localizzazione dei plasmodii e del pigmento nei capillari e forse nei linfatici dell'appendice cecale; ricordando che nella filaria, l'infarcimento linfatico dovuto al parassita è la causa dello stravasamento chilosso nell'albero urinario, è razionale pensare che nella malaria possa avvenire una ipertensione linfatica urinaria e periurinaria ed un passaggio del chilo nelle urine.

Tutta la rete che comprende i linfatici renali, perirenali, delle pelvi, degli ureteri, della vescica è in stretto rapporto anastomotico coi linfatici provenienti dagli altri visceri, e s'intende coi chiliferi, i linfatici cioè abbondantissimi dell'intestino tenue; un processo infiammatorio, riacutizzato dall'accesso, di qualche via linfatica di cui non possiamo nel nostro caso provare l'ubicazione, può essere durante l'accesso stesso, per la localizzazione dei parassiti in un punto dell'albero linfatico, causa di una stasi nel suddetto sistema chilifero-linfatico e, probabilmente, anche per qualche particolare predisposizione anatomica, del consecutivo passaggio del chilo nelle urine.

Ci troviamo, ad ogni modo, per il nostro caso, nel campo della pura supposizione, come d'altronde, nel maggior numero dei casi di chiluria cosiddetta *nostrana*, fino ad ora descritti.

\* \* \*

All'enorme numero di casi interessantissimi di chiluria, riferiti nella letteratura, anche da autorevoli Maestri, non avremmo aggiunto il nostro di cui certo non spieghiamo la patogenesi, se non per il suo interesse clinico dovuto alla sua unicità, perchè esso potrebbe mettere il medico sulla via della ricerca della malaria in quelle forme di chiluria nostrana da eziologia e patogenesi ignote, tenuto conto della frequenza nei nostri paesi della malaria e delle forme larvate febbrili della stessa, ed inoltre perchè consiglierebbe nei paesi tropicali, ove esistono filaria e bilarzia, nei casi di chiluria, di cercare i parassiti malarici, data la contemporanea presenza della malaria in tali regioni.



# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

FONDATA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

## SOMMARIO:

I. **C. Ceconi.** - *Splenomegalia emolitica.* — II. **P. L. Bosellini.** — *Per la conoscenza dei tumori sarcoidi cutanei nel loro rapporto con gli stati pseudoleucemici.* — III. **C. Vignolo-Lutati.** - *Sopra due nuove osservazioni di sporotricosi.*

### I.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA E DI CLINICA MEDICA PROPEDENTICA  
DELLA R. UNIVERSITÀ DI TORINO

## Splenomegalia emolitica

per il prof. A. CECONI, direttore.

SOMMARIO: Introduzione. — 1. Riassunto storico e dottrinale dell'ittero em. — 2. Analisi clinica dell'ittero em. famigliale e osservazioni personali. — 3. Elementi diagnostici dell'ittero em. famigliale. — 4. Diagnosi differenziale con l'ittero em. acquisito. — 5. Casi di ittero em. famigliale senza ittero. — 6. L'ittero em. e la malattia di Banti. — 7. L'ittero em. e l'emoglobinuria p. — 8. Patogenesi dell'ittero em. L'itterizia. — 9. Importanza della splenomegalia e della fragilità globulare nel processo emolitico. — 10. La splenopatia non è forse il movente unico della malattia: Intervento probabile del midollo delle ossa e delle ghiandole linfatiche. — 11. Questione di patonomostica.

Nella mia ormai lunga pratica di medicina militare mi sono imbattuto due volte in casi di ittero cronico acolorico con splenomegalia, nei quali l'inchiesta anamnestica ha riconosciuto il tipo famigliale della malattia. Con ulteriori indagini ho potuto stabilire con precisione le due genealogie e riconoscere così l'esistenza di due gruppi di famiglie con una sessantina circa di componenti interessanti in qualche famiglia anche tre generazioni. Della maggior parte dei soggetti si poterono avere notizie sommarie, tuttavia sufficienti per un sicuro apprezzamento clinico, una ventina ho potuto studiare direttamente dal punto di vista dello esame fisico e di questi ben 16 furono anche assoggettati alle necessarie ricerche ematologiche ed urologiche. I due che offrirono l'occasione prima di questo studio furono a lungo in nostra osservazione ospedaliera.

Pensando che un materiale così copioso e anche prezioso in ragione della sua rarità non debba andar perduto per la bibliografia medica, anche perchè taluni dei fatti da me osservati mi sembrano nuovi e di non piccolo interesse per la conoscenza clinica della malattia, ho creduto di doverne intrattenere questa sera l'Ac-



cademia (1) nel mentre l'illustrazione per esteso e documentata fu da me affidata ad altri e sarà fatta a suo tempo di pubblica ragione.

1. — L'ittero emolitico, dipendente o comunque legato ad una aumentata distruzione di elementi rossi del sangue, rappresenta una eventualità clinica rara se vogliamo, ma punto eccezionale, spiegata del resto anche dal punto di vista della patogenesi in maniera attendibile e generalmente accettata. A volte la causa del fenomeno risulta evidente (infezioni, intossicazioni, parassiti, ecc.) e allora con ragione si parla di *ittero emolitico secondario*, secondario, si comprende, dal punto di vista eziologico. A volte la causa sfugge del tutto al nostro apprezzamento e allora usiamo la designazione di *ittero emolitico primitivo*, più esattamente e più a ragione secondo l'opinione mia, di *ittero emolitico criptogenetico*.

Questa categoria di itteri emolitici, misteriosi nell'eziologia loro, fu studiata con molta assiduità, massime nell'ultimo decennio, sulla guida di una casistica abbastanza numerosa, raccolta e anche illustrata in buona parte con molta diligenza.

Non desidero di toccare la parte storica dell'argomento, del resto già trattata in maniera più o meno completa da vari autori anche nostrani. Mi occorre soltanto di avvertire che dall'analisi e dall'insieme dei fatti messi in luce risulta con bastante giustificazione fondato il pensiero che l'*ittero emolitico primitivo* o *criptogenetico* rappresenti una malattia a sè che trova la sistemazione sua nel quadro delle emopatie.

La designazione diagnostica che ho finora usata è dai vari autori variamente completata, con l'aggiunta dei termini *cronico*, *acolorico*, *splenomegalico*, nella qual maniera viene raggiunto lo scopo, in verità punto giustificato, di presentare a chi legge già nella denominazione tutta intera la fisionomia clinica della malattia.

La quale si dice anche *acquisita*, oppure *congenita* e *famigliale*, a seconda che colpisce individui isolati nell'età adulta, oppure è già evidente dalla nascita o si rende tale nella prima infanzia, interessando magari membri diversi di una stessa discendenza. L'importanza di questa distinzione, secondo taluni autori, supera non di poco il valore dei termini usati a denunciarla, perchè non si tratterebbe di una malattia che può esser denominata diversamente a seconda dell'epoca della vita in cui insorge, ma che in fondo è sempre la stessa, bensì di due malattie sostanzialmente diverse per quanto convergenti in taluni segni fondamentali.

Lo schema differenziale fra le medesime, proposto dai sostenitori di cotesta tesi, è il seguente: Nell'ittero emolitico congenito si nota itterizia cospicua e poca o punta anemia, inoltre tumore di milza sempre rilevante. Nell'acquisito invece tinta gialla molto lieve, a volta a pena percettibile, ma anemia sempre notevole, magari anche profonda, inoltre tumore di milza spesso di poco conto. Del primo sarebbe nota ematologica caratteristica la fragilità globulare svelata dal comportamento delle emazie di fronte alle soluzioni variamente concentrate di sal di cucina; del secondo invece, l'autoagglutinazione delle emazie, nel mentre la fragilità globulare può anche mancare o rendersi palese soltanto se ricercata sulle emazie lavate. Infine il decorso sarebbe nell'ittero emolitico congenito uniforme, monotono.

(1) R. Accademia di medicina di Torino, 12 luglio 1918.



senza esacerbazioni improvvise o progressive della sintomatologia, la quale suole mantenersi in una condizione di grande tollerabilità a volte fin nell'età più inoltrata. Nell'acquisito invece il decorso sarebbe sempre molto meno favorevole per l'anemia spesso rilevante, ma più che tutto per i súbiti esaltamenti che la sintomatologia può presentare con frequenza e intensità diversa da caso a caso, sempre ben caratterizzati in ogni modo sia dal lato clinico (dolore nella regione del fegato e della milza o dell'epigastrio, aumento del tumore splenico, aumento di volume del fegato, aumento della tinta gialla) che da quello ematologico (intensa emolisi, rapido aggravamento dello stato anemico). Infine come dato differenziale è stato anche affermato che l'ittero emolitico congenito non guarisce in seguito a splenectomia, mentre guarisce l'ittero acquisito.

Io non son dell'opinione di coloro che nelle due varietà di ittero emolitico ora nominate vedono due malattie sostanzialmente diverse, nè lo schema differenziale ora trascritto in verità, controllato nei singoli casi, risponde favorevolmente a una tale tesi. La verità di quest'ultima affermazione ho potuto dimostrare quattro anni or sono in questa stessa Accademia riferendo su ben cinque casi di ittero emolitico acquisito, che avevo potuto studiare a fondo nella mia Clinica, tre dei quali anche dal punto di vista anatomico.

Una uguale dimostrazione risulta dallo studio attuale portato sopra una casistica ben più cospicua di ittero emolitico familiare, come sarà esposto in seguito. Per intanto mi piace di rilevare come tutti i casi ultimamente studiati al pari di quelli di ittero emolitico acquisito che furono oggetto della mia precedente comunicazione appartengono al Piemonte e più specialmente alle provincie di Torino e di Cuneo. È questa un'altra prova di quanto io ho affermato e scritto in altre occasioni circa la maggior frequenza, a paragone di tante altre regioni del Regno, delle malattie del sangue e degli organi emopoietici nel Piemonte, dirò meglio e più esatto, nei territori del Piemonte che alimentano gli Ospedali di Torino. E se taluno non ha potuto nascondere la sua sorpresa di fronte alle cifre statistiche delle Cliniche torinesi nei riguardi di questa o di quelle delle comuni emopatie, egli è perchè ha dimenticato una delle nozioni più elementari della patologia generale, la quale insegna che anche le malattie hanno bene spesso una loro geografia.

2. — Anzitutto qualche notizia d'interesse genealogico a proposito dei casi miei, non sarà del tutto fuor di proposito. Come già mi avvenne di ricordare più sopra, i medesimi si possono dividere per la discendenza in due gruppi di famiglie, in uno dei quali si riesce a risalire con le notizie anamnestiche di tre generazioni, nell'altro di quattro. I casi tuttavia che tanto nell'uno quanto nell'altro dei due gruppi si poterono studiare direttamente appartengono a due sole generazioni.

In ambedue i gruppi troviamo a capo della genealogia morbosa una donna da cui discendono del resto famiglie tanto in un gruppo come nell'altro, in cui la trasmissione avviene sia per parte dell'uomo che della donna. Nessuna influenza dunque del sesso a trasmettere la malattia, la quale troviamo anche distribuita nei vari membri di una stessa famiglia senza regola alcuna, qui essendo, per es., colpiti soltanto i due primi figli di quattro, là invece, di tre figli, il primo e il terzo. Nessuna preferenza del pari o predisposizione a carico dell'un sesso piuttosto che dell'altro.



I primi segni della malattia sono stati avvertiti in uno dei due gruppi di famiglie fin dalla prima infanzia, non mi è stato possibile di stabilire se proprio dalla nascita; nell'altro invece, molto più numeroso, notevolmente più tardi, verso i 20-25 anni. Già un altro autore aveva notato (Rosenfeld) la comparsa tardiva della colorazione gialla delle sclere in un caso di ittero emolitico familiare ed aveva con ciò svalutata l'importanza diagnostica differenziale di uno dei caratteri clinici prima menzionati. Il fatto avrebbe realmente importanza in questo senso se l'ittero col suo comportamento rappresentasse il punto di repere più sicuro per la diagnostica, la qual cosa in realtà non è, come sarà dimostrato in seguito.

Passiamo ora all'analisi della sintomatologia, a cominciare dall'*ittero*, che se è il sintomo più appariscente, non è tuttavia il più importante, se non altro perchè il meno costante. Esso mancò in verità in vari dei casi studiati al momento del nostro esame, nei quali sembra sia anche sempre mancato in precedenza per concorde dichiarazione dei congiunti e del medico. In uno dei due gruppi di famiglie che per comodità di esposizione chiameremo il gruppo n. 1, pare anche che il primo soggetto al quale tutti fanno risalire l'origine della malattia nella discendenza non fosse sicuramente itterico. Certamente itterici non furono i suoi tre figli dei quali due ho potuto esaminare diligentemente, uno non presentando del resto nessun altro dei segni della malattia, l'altro invece presentando tutti i rimanenti. Quest'ultimo ha pure due figli non itterici, ma con milza grossa e fragilità globulare (in uno fu anche ricercata l'urobilina e la bilirubina nel siero del sangue con risultato negativo). Il terzo dei fratelli, morto, ha lasciati quattro figli di cui due sono itterici con molta evidenza, e due no, questi ultimi essendo immuni da ogni altro segno della malattia.

La quale può dunque manifestarsi e decorrere senza itterizia; per lo meno, a voler abbondare nelle riserve, può questo sintomo esser anche molto tardivo a manifestarsi rispetto agli altri. Uno dei soggetti non itterici contava 56 anni.

La riserva ora fatta in ogni modo trova sicura giustificazione in quanto abbiamo notato nel gruppo di famiglie che chiameremo n. 2. Qui la tinta itterica compare sempre dai 20 ai 25 anni. Nessuno dei soggetti esaminati di età superiore a questa mancò di questo importante segno diagnostico; se ne mostrarono invece sprovvisti tutti quelli di età inferiore, pur presentando di già tutti gli altri segni della malattia.

L'itterizia si dimostrò sempre assai lieve e con oscillazioni sempre dichiarate di poco conto. In qualche soggetto senza un attento esame delle sclere la presenza dell'itterizia avrebbe anche potuto sfuggire. L'esame delle urine escluse sempre la presenza di pigmenti biliari; l'urobilina fu invece sempre rinvenuta nei soggetti itterici con reazione più o meno intensa, mancò invece sempre o la reazione fu appena avvertita in quelli non itterici.

La *milza* tranne in un solo caso fu sempre trovata ingrandita, in alcuni soggetti anche in misura molto notevole, così da arrivare col polo inferiore all'altezza della linea ombelicale trasversale e col margine anteriore sul prolungamento della parasternale. Non sempre l'ingrandimento dell'organo è maggiore nei soggetti itterici a paragone che in quelli che non lo sono, e nemmeno è sempre proporzionale alla durata della malattia. Un certo rapporto con la durata della malattia tuttavia è stato notato nei soggetti del gruppo n. 2, in cui giovani e ragazzi non ancora itte-



rici presentavano aumenti mediocri della milza, a volte rilevabili soltanto nelle forti inspirazioni, mentre nel gruppo n. 1, vicino ai soggetti di una famiglia, itterici e con milza molto voluminosa, abbiamo trovato altri di altra famiglia non itterici, in cui la splenomegalia era massima, per es., in uno dei figli di 21 anni, mediocre in un altro di anni 14, minima invece nel padre di anni 56.

La consistenza dell'organo è molto aumentata, ma nessuna irregolarità della sua superficie e nel decorso dei suoi margini è rilevabile con la palpazione. La palpazione riesce indolente, però alcuni accusano un dolore spontaneo in corrispondenza dell'ipocondrio sinistro o della base del torace da questo lato, massime quando sono affaticati e nella stazione eretta troppo a lungo mantenuta. Tale molestia non è mai molto sensibile, nè sembra in rapporto col volume raggiunto dall'organo; forse è dovuto ad aderenze per perisplenite, le quali, contrariamente a quanto è stato detto in passato, possono accompagnare la splenomegalia emolitica ed essere anche molto estese e perciò di grande imbarazzo all'atto operativo, quando si pensasse a ricorrevvi, come risulta anche dalla mia personale esperienza.

Il *fegato* in pochi casi si è dimostrato aumentato di volume, nè l'aumento fu mai cospicuo, inoltre in nessun rapporto con l'ingrandimento della milza e con la durata della malattia, rispettivamente con l'età dei soggetti. A volte in soggetti con milza molto voluminosa non si riesce a sorprendere un aumento di volume del fegato, a volte si trova predominante l'aumento del fegato su quello della milza, per quanto ciò si verifichi raramente; infine nell'unico caso (di 13 anni) in cui la milza non risultò alla palpazione aumentata di volume, il fegato invece lo era e in misura notevole. La palpazione dell'organo di regola è indolente, e non tradisce aumento di consistenza nè grossolane modificazioni anatomiche della sua superficie e del suo margine inferiore.

Del rimanente nessun altro fatto di una qualche importanza è risultato nell'esame fisico dei casi miei. Può interessare tuttavia la *micropoliademia cervicale* registrata in vari casi. Un rumore di soffio udibile ora su tutti i focolai di ascoltazione del cuore, ora soltanto sulla punta, rilevato in vari soggetti itterici ma non anemici, non sconfina per importanza dalla semeiotica dell'ittero.

Invece l'esame del *sangue* mette in luce un altro componente importante della malattia, il quale nei casi singoli, massime nei non itterici, è destinato a fornire la chiave della diagnosi. Uno stato anemico come non potè mai esser sospettato nè dall'anamnesi nè dal rilievo somatico dei singoli casi, così non risultò nemmeno dall'esame del sangue, in nessuno dei casi studiati. I globuli rossi furon sempre contati tra i 4 e i 5 milioni, con una quantità su per giù corrispondente di Hb. I globuli bianchi più di frequente erano oscillanti entro cifre normali, in qualche caso tuttavia di poco superiori, in qualche altro anche inferiori, sempre di poco, alla norma. Nella formula leucocitaria soltanto in qualche caso con leucopenia un leggero aumento dei linfociti.

Al microscopio le emazie si mostrano normalmente conformate e colorate di diametro normale e uniforme; con la colorazione vitale (brillantkresylblau) mostrano sempre, ora in proporzione piccola (1-3%), ora in grande (15-20%) un contenuto granulofilamentoso. Le ricerche su questi elementi fatte allo scopo di riconoscere il grado della loro resistenza nelle soluzioni clorosodiche hanno risposto nella stessa



maniera con cui mi avevano risposto quelle fatte in passato su casi di ittero emolitico acquisito. Le emazie granulofilamentose sono meno resistenti delle normali, esse hanno, cioè, una maggiore tendenza a cedere l'emoglobina. Resistentissima tuttavia si dimostra la sostanza granulofilamentosa che si riconosce ancora molto bene nelle emazie scolorate e anche fuori delle emazie, una volta queste disciolte.

La prova delle resistenze globulari, fatta col solito metodo delle soluzioni di sal di cucina in concentrazione scalare, ha svelata una diminuzione spiccata in tutti i casi. È questo il fatto più importante del reperto ematologico. La diminuzione interessa i valori della  $R_2$  come quelli della  $R_3$  con uno spostamento tanto negli uni come negli altri di 4-10 e anche più provette. Valori di  $R = 0,44-0,46$  e di  $R = 0,56-0,58$  furono il reperto più frequente, ma la resistenza media è stata notata, anche corrispondente a concentrazioni di 0,52-0,56 e la minima a concentrazioni di 0,74-0,76. Non sempre la diminuzione dei valori si è verificata con uno spostamento di provette uguale e parallelo per le due resistenze di cui si è tenuto particolarmente conto; a volte la  $R_2$  corrispondendo a 0,46-0,48 si è trovata la  $R_3$  a 0,74-0,76. Nessuna variazione dei valori si è notata con le emazie lavate, se non forse in qualche caso in cui è stato notato un maggiore spostamento di 2-3 provette verso le maggiori concentrazioni nella resistenza minima. Del pari nessun rapporto tra la presenza e la intensità della tinta itterica e la misura della diminuzione delle resistenze globulari; le diminuzioni più cospicue, massime nei valori della resistenza minima, si son notate tanto nei soggetti itterici come in quelli non itterici.

Altre ricerche sul sangue hanno potuto constatare la presenza di *bilirubina* nel siero, sempre con reazione poco sensibile, soltanto nei soggetti itterici. Altrettanto si deve dire dell'*urobilina*, la quale tuttavia è stata trovata mancante anche in casi itterici. Queste ricerche furono fatte soltanto sui soggetti del gruppo n. 2.

*Prove di (auto iso, etero) emolisi* in generale furono negative in tutti i soggetti; soltanto il siero di taluno di essi si dimostrò emolitico per le emazie di altri pazienti (casi di anemia).

*Prova di Landsteiner e Donath* negativa, anche con l'aggiunta di complemento e se condotta in ambiente di  $CO_2$ .

*Autoagglutinazione delle emazie* ora positiva, ora negativa; più frequentemente tuttavia positiva. Nessuna regola si è potuto sorprendere nel comportamento di questo fenomeno: esso si è visto presente o assente tanto in soggetti itterici, quanto in quelli non itterici, presente in un fratello e assente negli altri, presente nel padre e assente in taluno dei figli e viceversa. È stato pure notato come il siero di un soggetto anche se non autoagglutinante poteva conglutinare le emazie dei fratelli o dei cugini.

*La reazione di Wassermann* fu negativa in tutti i casi; in uno solo risultò positiva col metodo di Kaup (titolazione del complemento) e negativa col metodo originale.

In tutti i soggetti da me esaminati e interrogati la malattia anche se di vecchia data risultò sempre bene tollerata, senza disturbi di una qualche importanza da essa direttamente dipendenti. Qualche soggetto parla di una facile stancabilità per cui dovette abbandonare il mestiere da prima scelto per altro meno faticoso e meno movimentato. I ragazzi facilmente sanguinano dal naso, ma di manifestazioni vere



e proprie della diatesi emorragica non si può parlare a proposito di nessuno dei casi. La sintomatologia in nessuno dei soggetti, anche in quelli di età più inoltrata, non ha mai presentato esaltamenti accessionali nei quali fosse possibile di riconoscere le così dette *crisi di deglobulizzazione*. Nel gruppo di famiglie n. 2 sono ricordati dei vecchi che hanno raggiunto e superati i 70 anni, i morti in età relativamente giovine son sempre mancati per malattie intercorrenti. Non sembra ne manco che l'affezione abbia una qualche influenza sullo sviluppo del corpo e su quello dell'intelligenza. Fra i ragazzi si trovano dei soggetti evidentemente poco sviluppati per l'età che accusano, ma vicino a questi, altri dimostrano il migliore e più promettente sviluppo corporeo.

3. — La diagnosi tien conto anzitutto del carattere familiare, eventualmente anche congenito dell'affezione, della tinta itterica senza pigmenti biliari nelle urine e con feci normalmente colorate, della splenomegalia e della diminuzione delle resistenze globulari. Ittero acolorico, splenomegalia e fragilità globulare costituiscono la triade sintomatologica della malattia. L'anemia suole mancare e mancò difatti in tutti i casi miei. L'urobilinuria può completare il quadro dei segni utili alla diagnosi.

Ma non è da credersi tuttavia che, il quadro sintomatologico essendo abbastanza semplice e composto di elementi di facile indagine, la diagnosi possa riuscire sempre facile e sollecita. Il fatto sul quale ho molto insistito, perchè di capitale importanza, che la tinta itterica possa anche mancare lungo tutto il decorso della malattia o comparire tardivamente, mentre gli altri elementi della malattia, l'ingrandimento della milza e a volte anche quello del fegato e la diminuzione delle resistenze globulari son tutti presenti, lascia comprendere come la diagnosi o anche il semplice sospetto diagnostico affidato, come finora sempre s'è fatto, soltanto alla presenza dell'ittero possa facilmente andare incontro all'errore e la malattia sfuggire del tutto o essere scambiata con altra.

L'aumento di volume dei due organi ipocondriaci, anzitutto e soprattutto quello della milza, è indubbiamente sintomo di gran lunga molto più costante e precoce e tale si deve ritenere del pari la fragilità globulare, se in tutti i casi miei i due fenomeni si son dimostrati inseparabili.

La possibilità che la malattia possa decorrere senza ittero, la quale io avevo già sorpresa e denunciata illustrando i casi di ittero emolitico acquisito venuti in mia osservazione, per quanto io ritenessi allora l'ittero ancora come il sintomo più costante essendo mancato in un sol caso e transitoriamente, consiglia a non considerare fra i segni più sicuri per la diagnosi la presenza di biliburina e di urobilina nel siero del sangue e di affidarci in proposito piuttosto alla presenza delle cellule granulofilamentose del circolo e all'urobilinuria.

Del rimanente l'osservazione mia s'appoggia abbastanza bene alla classificazione fatta da Gilbert nella così detta *colemia familiare*, nella quale sono contemplati casi con splenomegalia, casi con spleno- ed epatomegalia e casi con sola epatomegalia. Se vogliamo considerare l'itterizia come sintomo incostante, condizionato, non obbligato della malattia, ecco che la necessità, di un quarto gruppo s'impone, quello dei casi... senza ittero.



4. — Per quanto si riferisce alla *diagnosi differenziale* non son molte le cose che occorre di aver presenti. Io ne tratterò tuttavia con qualche diffusione per cogliere in questa maniera l'occasione di mettere meglio in luce alcuni punti dell'argomento e conferire così alla fisionomia dell'affezione di cui ci occupiamo un profilo più netto e preciso.

La diagnosi differenziale con l'ittero emolitico acquisito si deve ritenere di poca importanza poi che le due varietà della malattia sono in fondo e nell'essenza loro e nella sintomatologia la stessa cosa. Quando quattro anni or sono ho portata in questa spettabile Accademia la questione, con la illustrazione di cinque casi di ittero emolitico acquisito, tre dei quali con autopsia, ho avuta cura di dimostrare che lo schema proposto per la differenziazione delle due varietà in due malattie indipendenti, sulla guida dei casi miei per quanto si riferiva alla varietà acquisita e su quella dei casi da altri autori fatti pubblici per quanto si riferiva all'ittero emolitico familiare, non rispondeva allo scopo. Una tale affermazione posso ora con tutta sicurezza confermare con la personale osservazione di un numero insperato di casi della varietà familiare, nei quali ho trovati confusi e insieme variamente intrecciati i segni clinici ed ematologici attribuiti separatamente alle due varietà, precisamente come avevo osservato nella serie dei casi di ittero emolitico acquisito studiati in passato.

Le differenze che si possono sorprendere sono in verità puramente quantitative. Non si tratta, cioè, di sintomi o di segni che sono esclusivi a questa o a quella delle due varietà, ma soltanto di sintomi o di segni che si osservano in una delle due varietà con maggior frequenza o con maggiore intensità che nell'altra. L'anemia, per es., è comune alle due varietà. Nei casi miei di cui è argomento la presente comunicazione, l'anemia era nulla o quasi, ma nell'ittero emolitico acquisito essa è di certo più frequente e di solito anche abbastanza pronunciata. Le crisi di deglobulizzazione che rapidamente possono aggravarla e renderla anche molto profonda, son di certo più frequenti nell'ittero emolitico acquisito, ma non mancano per quanto sieno più rare anche nell'ittero familiare, in qualche caso magari accompagnate anche da emoglobinuria. Noto di sfuggita come l'emoglobinuria nella sintomatologia dell'ittero emolitico, più precisamente delle crisi di deglobulizzazione del medesimo, sia fenomeno molto raro, poi che se n'ha notizia soltanto in sei casi di quelli fatti finora pubblici (Bettmann, Chauffard e Vincent, Hjimans v. d. Berg, Marchiafava e Nazari, Gilbert e Chabrol, Ceconi).

La tinta itterica, si è sempre detto, è più pronunciata nell'ittero emolitico familiare; invece in tutti i casi miei di questa varietà essa si è dimostrata sempre molto lieve e in non pochi casi essa è anche mancata del tutto. La mancanza dell'ittero si deve perciò ritenere molto più frequente nella varietà familiare che nell'acquisita. La circostanza della mancanza dell'itterizia essendo affatto nuova, l'opinione ora espressa si fonda sulla sola osservazione mia personale, avendo io visto un solo caso di ittero emolitico acquisito decorso a lungo senza itterizia. Di esso già pubblicato del resto, sarà fatto cenno più oltre.

Del pari continuando nel paragone, le milze più grosse si trovano nella varietà familiare, ma milze molto grosse per quanto più di rado si trovano anche nell'ittero emolitico acquisito e milze molto mediocrementemente ingrandite si danno anche



nel famigliale indipendentemente, come ho già osservato, dall'età, rispettivamente dalla durata della malattia.

Nei riguardi dell'esame del sangue, tolta l'anemia alla quale si è già accennato più sopra, gli altri segni non rispondono affatto con un comportamento che possa essere utilizzato per una diagnosi differenziale fra l'ittero emolitico famigliale e l'acquisito. Le resistenze globulari sono diminuite tanto nell'una varietà come nell'altra e con una costanza presso che uguale. Di tutti i casi da me studiati, acquisiti e famigliali, due soli presentarono resistenze normali, uno per ognuna delle due varietà. Emazie granulose si rivengono tanto nell'un caso come nell'altro, ora in scarsa quantità, ora molte, ora moltissime e questo così nei casi famigliali come negli acquisiti.

Finalmente anche l'isoemolisi, l'azione, cioè, emolitica del siero di sangue di questi pazienti sulle emazie umane (il fenomeno nel caso speciale si ricerca di preferenza di fronte a emazie di soggetti anemici) fu da me rinvenuta non costantemente, ma in ogni modo indifferentemente tanto in casi famigliali quanto acquisiti. E altrettanto devo dire dell'autoagglutinazione la quale è stata notata tanto nell'ittero emolitico famigliale come nell'acquisito, per quanto molto di rado. Noto di sfuggita che l'autoagglutinazione delle emazie dovrebbe essere caratteristica del secondo e io l'ho trovata in un solo dei cinque casi da me studiati. Noto anche che essa dovrebbe essere il corollario dell'autoemolisi (Bordet) e che nel caso in questione, come del resto in tutti gli altri studiati, l'autoemolisi mancava.

Finalmente è stato accampato anche con valore diagnostico differenziale il risultato della splenectomia che sarebbe favorevole, con guarigione, soltanto nei casi acquisiti. Da osservarsi in proposito che le guarigioni *complete* in seguito a splenectomia son veramente molto poche. Non rari son tuttavia i casi che dopo l'atto operativo hanno migliorato di molto senza essere del tutto guariti, magari essendo anche dichiarati guariti mentre dalla relazione resa pubblica risulta ancora presente qualche segno ematologico caratteristico dell'affezione. In ogni modo a togliere al risultato dell'osservazione qualsiasi significato differenziale, va notato che tra i casi guariti o dichiarati tali, due ne troviamo di ittero famigliale (Kohn, Eppinger).

5. — Resta il fatto, dirò così fondamentale, che in una categoria di casi la malattia si inizia con la nascita o al più nella prima infanzia, mentre in un'altra insorge più tardi, nell'età adulta: itteri emolitici congeniti e famigliali, itteri emolitici acquisiti. Finora cotesto criterio differenziale era desunto soltanto dal comportamento dell'ittero ritenuto segno diagnostico indispensabile, e l'insorgenza della malattia quindi fatta sempre risalire al momento della comparsa della tinta itterica. Una sola osservazione contrastava con l'assolutismo di cotesta interpretazione (Rosenfeld), come quella che dimostrava che anche in casi a carattere famigliale, la malattia giudicata dalla comparsa dell'ittero, poteva insorgere nell'età adulta.

L'osservazione mia non di un solo caso, ma di molti, di intere famiglie in cui l'ittero si è sviluppato tardivamente o non si è sviluppato affatto mentre esistevano gli altri segni della malattia, mi sembra in proposito d'importanza non poca e non soltanto dal punto di vista diagnostico.

In verità dallo studio dei casi miei emerge un fatto d'importanza grandissima e



decisiva, di cui non ho trovata traccia negli osservatori precedenti, che si deve perciò ritenere un fatto nuovo. In casi di ittero familiare la malattia può essere presente in tutti i suoi elementi diagnostici clinici ed ematologici, l'ittero escluso. L'ittero può mancare per tutto il decorso della malattia, può mancare di padre in figlio, può comparire soltanto tardivamente nell'età adulta, mentre gli altri sintomi e segni morbosi son presenti fin dall'infanzia. Ora o io m'inganno o questi fatti esorbitano per l'importanza loro dal campo della semplice diagnostica e aprono una questione nuova in quello della patogenesi.

La questione che va posta è se e fin dove anche i casi di ittero emolitico così detto acquisito possano essere considerati ereditari, congeniti o familiari, nei quali il sintomo se non più importante, certo più appariscente della malattia compare tardivamente. Chi può dire, per lo meno dire non si poteva sulla guida delle osservazioni finora fatte, se questi casi in cui l'itterizia compare di solito in sui 20-25 anni e mostrano allora la milza grossa, la fragilità globulare e urine acoloriche, non fossero malati da tempo per quanto non itterici? Non sempre è facile un'esatta anamnesi in casi simili, anche perchè l'itterizia, massime se molto lieve come avviene di frequente, può sfuggire anche al medico se non ricercata con particolare attenzione. Inoltre il carattere ereditario e familiare alla sua volta può essere di insicura valutazione per la morte dei genitori, per la morte o per la mancanza di parenti collaterali, per essere il soggetto in esame figlio unico o con parenti e fratelli rimasti immuni dalla malattia, infine anche perchè non è da escludersi che la malattia possa saltare una o più d'una generazione, come la storia della ereditarietà morbosa insegna.

Ora invece sulla guida delle osservazioni mie si può nettamente affermare che l'epoca in cui l'ittero insorge non segna l'epoca in cui comincia la malattia e che questa può durare da tempo, magari dalla nascita o dall'infanzia, mentre l'ittero compare molto più tardi e magari non compare affatto. Un caso di ittero emolitico acquisito può dunque esser sempre sospettato come congenito, poichè esiste largamente dimostrata la possibilità che la malattia possa decorrere a lungo, forse anche dalla nascita, senza itterizia.

L'anamnesi poco può illuminare in proposito, per lo meno in molti dei casi, senza il concorso di circostanze favorevoli. Mi piace qui di ricordare come esempio il primo della serie di casi che ha fornito argomento allo studio presente, divenuto itterico a 25 anni, il quale sarebbe passato con tutta sicurezza nel novero dei casi acquisiti senza una fortunata e affatto fortuita occasione che io ebbi di esaminare i suoi figliuoletti e di poi molti dei suoi parenti in vario grado. Non si può con tutta sicurezza escludere che quanto stava per succedere a proposito di questo caso non sia avvenuto per taluno degli altri finora pubblicati, non pochi dei quali sono anche piuttosto sommariamente ricordati e studiati, e ciò per questa o quella delle ragioni dianzi cennate o per qualche altra che non occorre di ricordare.

Un caso da me studiato e fatto pubblico in altro momento, giudicato insieme ad altri quattro di ittero emolitico acquisito, merita di essere in questo posto ricordato.

Si riferisce a una malata che fu ricoverata due volte a distanza di vari anni nella Clinica Medica Propedeutica di Torino, la prima quando ne era direttore



ancora il compianto prof. Silva, sempre con la diagnosi di malattia di Banti. Una terza volta vi ritornò con itterizia che durava da sei mesi.

Risultano dall'anamnesi otto gravidanze di cui due soltanto condotte a termine.

Oggettivamente: dimagramento, forte anemia, micropoliadenia. Rumori di soffio ovunque sul cuore. Milza due dita sporgente dall'arco costale. Urine acoloriche, ma fortemente urobilinuriche. Feci senza uova di parassiti. Sangue: Hb. 15 %, G. R. 1 mil. G. B. 13,000.  $R_2 = 0.44$ ,  $R_3 = 0.54$ . Uro- e bilirubinemia. Auto- ed isoemolisi, autoagglutinazione —, RW. +. Nel decorso: tentativi di terapia specifica infruttuosi, rapido aggravamento dell'anemia (G. R. =  $\frac{1}{2}$  mil. prima della morte) con aumento dell'urobilinuria, immutata essendo rimasta l'intensità dell'ittero. Necropsia: cicatrice stellata al fegato, siderosi del fegato e della milza; quest'ultima molto aumentata di volume. Midollo osseo rosso. Al microscopio nella milza congestione e macrofagia pronunciate, fibrodenia quà e là evidente.

6. — Anche fra ittero emolitico e *malattia di Banti* la questione non è soltanto d'interesse diagnostico, come si può arguire anche dal caso or ora esposto. Le due malattie furono in passato con una certa frequenza scambiate, così che tra i casi meglio studiati di malattia di Banti ve n'hanno di quelli (casi di Umber, Lintwarew, ecc.) che senza dubbio alcuno sono di ittero emolitico. Se la lieve tinta gialla non ha impedito in passato di elencare casi di ittero emolitico nel conto della malattia di Banti, con maggior ragione si può credere che la casistica di questa ultima si sia nel tempo abusivamente arricchita di casi di ittero emolitico, ora che si sa che quest'ultimo, che io continuo per *il momento* per comodità a designare nella maniera finora usata, può decorrere senza ittero. L'urobilinuria che abitualmente fa difetto nella malattia di Banti suole mancare o essere a pena cennata anche in cotesti casi, nel mentre la leucopenia per quanto non costante, vorrei anzi dire ne manco frequente, può tuttavia in singoli casi non mancare, mentre non manca quasi mai nella splenomegalia bantiana. Le due malattie hanno inoltre in comune un fatto importante che possono migliorare di molto e guarire con la splenectomia.

Tutti questi elementi nel mentre giustificano a pieno la possibilità di uno scambio diagnostico, insinuano anche il dubbio che le due affezioni abbiano fra di loro un qualche legame, forse anche un legame molto stretto. Di certo un legame fra le due malattie esiste, come forse esiste tra le varie emopatie senza che, in causa del buio in cui ci troviamo nei riguardi dell'eziologia, un qualche apprezzamento che vada oltre la semplice ipotesi ci sia lecito in proposito. Ma che il legame possa esser così stretto da fondere le due malattie in una sola per il momento si può malamente sostenere, dato il tipo dell'anemia che in una delle due ha carattere emolitico (emosiderosi, urobilinuria) e nell'altra no.

Anche la milza, che tanto nell'una quanto nell'altra ha tanta importanza patogenetica, dimostra alterazioni diverse, nell'una essendo caratteristica la congestione con eritrofagia, nell'altra la fibrodenia. Qui però la separazione non è netta e precisa, poi che se furon notati dei casi di malattia di Banti con milza congesta ed eritrofagica, i quali si può pensare sieno stati erroneamente addebitati alla casistica bantiana, furono anche studiati dei casi di ittero emolitico in cui la



milza fu rinvenuta congesta e fibradenica ad un tempo. In ben tre casi di mia osservazione fu registrato un simile reperto per quanto in misura diversa sviluppato e progredito. Ciò non fornisce di certo argomenti seri per riconoscere alle due affezioni un comune fondamento anatomico e perciò forse anche una comune patogenesi, ma va in ogni modo ricordato, in considerazione dell'opinione da altri espressa in seguito a indagini sperimentali che meritano per altro e non so se abbiano avuta conferma, essere la fibradenia bantiana una alterazione ultima e definitiva raggiunta traverso tappe caratterizzate da altre alterazioni più difficili a esser sorprese nello studio anatomico di casi clinici.

Qui mi occorre di dar posto al ricordo di un altro caso di mia osservazione che reputo di non poco interesse. Lo riassumo nella maniera più succinta.

Giovine di 24 anni. Ereditarietà negativa. Precedenti personali senza importanza. Imprecisati l'inizio e l'origine della malattia che il P. in ogni modo fa risalire all'epoca in cui entrò a lavorare in un dinamitificio. Da tre anni circa grande prostrazione delle forze, anemia. Per questo fu ricoverato in altri ospedali della città (sempre con la diagnosi di malattia di Banti) e dimesso sempre migliorato. Accusa grande debolezza e da due mesi di quando in quando vomito ematico. Da un mese aumento di volume dell'addome.

Soggetto gracile, deperito, molto pallido. Ghiandole linfatiche ingrossate medio-crescentemente ovunque. Nulla al polmone e al cuore. Addome disteso per raccolta ascitica libera. Fegato non si palpa. Milza molto ingrandita, dura, indolente, liscia. Sangue: Hb. 15 %, G. R. 1 milione, G. B. 1500, con un lieve aumento dei linfociti (30 %). Resistenze globulari non diminuite. Prove di emolisi, quella di L. e D. compresa, senza risultato. Urine fortemente urobilinuriche; ammoniuria intensa (40 % dell'N totale). Feci senza uova di parassiti. Succo gastrico normale. Liquido ascitico=trasudato.

R. W. e cutireazione negative.

*Diagnosi clinica:* malattia di Banti.

*Autopsia:* organi interni molto anemici. Idrotorace e idropericardio molto moderati. Ascite cospicua. *Milza* dura con qualche emorragia, polpa grigio-rosa, iperplasia del connettivo, follicoli indistinti: pesa gr. 1200. *Fegato* giallo, duro. Periepatite ed epatite interstiziale con distribuzione irregolare dei fasci di connettivo. Bile fluida; un calcolo nella cistifellea. *Ghiandole linfatiche* ingrossate talvolta fino al volume di una fava, numerose, rosee, al taglio più rosse nella porzione centrale. Midollo osseo rosso.

*Diagnosi anatomica:* malattia di Banti.

*Ricerche istologiche.* — Riferisco soltanto quelle della milza e delle ghiandole linfatiche, le rimanenti essendo senza importanza per la conferma della diagnosi. *Milza.* Reticolo a maglie piuttosto strette, notevolmente iperplastico, con prevalenza di fibroblasti e traccia di ialinosi in punti rari e molto circoscritti. Struttura della ghiandola non più riconoscibile, con follicoli molto ridotti di numero e di volume, senza alterazione di sorta da parte dell'arteria centrale senza tracce di fibradenia. Fra gli elementi della polpa prevalgono polinucleati e cellule spleniche; riconoscibili anche in numero discreto plasmacellule ed elementi endoteliali di cui scarsi quelli globuliferi e pigmentiferi. A pena evidente un certo grado di congestione dell'organo.

Nei gangli linfatici diminuzione sensibile del tessuto linfadenoidale con ispessimento discreto dello stroma connettivo. Qualche cellula globulifera e pigmentifera.

Evidentemente la diagnosi, che parve chiara per i dati clinici e parve confermata da quelli anatomici, si rende malsicura e non può in ogni modo esser posta che con un punto interrogativo dopo l'esame istologico della milza nella quale non fu trovata traccia della sclerosi fibradenica bantiana. E il giudizio diagnostico rimane così dall'autopsia piuttosto intorbidato che chiarito.



Il reperto istologico della milza e delle ghiandole linfatiche si avvicina alquanto a quello che è stato descritto come proprio dell'ittero emolitico, e dico si avvicina e non si identifica, data la poca evidenza della congestione e la scarsa rappresentanza delle cellule globulifere e pigmentifere.

Ma in ogni modo, come accordare questo reperto con la diagnosi clinica? Ammettendo forse la possibilità di casi di malattia di Banti con milza eritrofagica, accordandosi in ciò con gli autori sopraricordati e con le idee loro circa l'evoluzione dell'alterazione che mena alla sclerosi bantiana? Nel caso nostro aremmo per avventura sorpreso uno di quegli stadi intermedi che rappresentano le tappe precedenti la fibradenia? Poi che la milza eritrofagica è propria dell'ittero emolitico, una certa parentela tra le due forme morbose può sembrare legittimata e il caso in questione può forse esser assunto a documento probativo di una tale parentela? E nella stessa milza eritrofagica dell'ittero emolitico non si trova forse con frequenza anche la ialinosi bantiana ora più ora meno pronunciata?

Io non mi son lasciato tuttavia cogliere dalla suggestione di queste premesse poi che, oltre alle varie ragioni che io non mi occuperò di ripetere, le quali si oppongono a che la malattia di Banti sia confusa nel quadro degli itteri emolitici cronici, o viceversa se più può piacere, si doveva pur pensare che lo stadio intermedio in cui si sarebbe svelata nel caso nostro l'alterazione della milza, aveva coinciso col periodo finale della malattia e precisamente con l'esito della medesima nella cirrosi del fegato, la qual cosa avrebbe meritato per conto suo una spiegazione.

L'attesa non fu senza frutto. Fu precisamente la possibilità clinica dell'ittero emolitico che decorre senza ittero, largamente documentata nei casi di mia osservazione, a fornire la spiegazione *probabile* del caso misterioso. Dico in ogni modo probabile perchè è soltanto con questa riserva che si può parlare nel caso in questione di ittero emolitico decorso senza ittero.

Il caso sarebbe inoltre in maniera particolare interessante per l'esito in cirrosi del fegato. Una tale eventualità nel campo delle emopatie non apparirebbe dunque alla sola malattia di Banti, ma anche all'ittero emolitico cronico? Ma allora, ecco che per altra via s'insinua ancora la domanda se le due affezioni non abbiano tra di loro una qualche parentela e di quale grado, parentela che se per taluni dati di valore indubbio è contrastata, per altri alla lor volta non senza importanza si dimostra per lo meno probabile.

Per il momento, tenuto anche conto che nel caso mio la epatite interstiziale era accompagnata da una pronunciata periepatite, la qual cosa, pur essendo stata ogni altra sierosa immune da qualsiasi alterazione, può offrire il destro a qualche non trascurabile riserva, allo stato delle nostre cognizioni ancora incomplete per la rara casistica occorsa all'osservazione, la questione può essere soltanto posta ma non risolta. E l'avvenire dirà se le due affezioni si possono in qualche maniera considerare nella stessa luce patogenetica e quali sieno gli elementi che eventualmente concorrano a una tale dimostrazione.

7. — L'emoglobinuria parossistica va pure ricordata a proposito della diagnosi di ittero emolitico, perchè l'emoglobinuria rappresenta un episodio che è stato segnalato anche in quest'ultimo per quanto in casi piuttosto rari, che troviamo in ogni modo più frequenti nel gruppo degli itteri emolitici acquisiti che



in quello dei famigliali. La sifilide nell'anamnesi, l'influenza del freddo a provocare sia spontaneamente che sperimentalmente gli accessi caratteristici e la prova del Landsteiner e Donath, praticata con tutti gli accorgimenti indicati a renderne i risultati attendibili, serviranno a una sicura discriminazione differenziale. In uno dei casi miei di ittero emolitico acquisito, che non appartiene perciò alla serie presente, nel quale le crisi emolitiche erano accompagnate da emoglobinuria, taluni accessi e non sempre i meno intensi per sintomi soggettivi (dolore) e oggettivi (anemia) erano contrassegnati, anzichè dall'emoglobinuria, da intensissima urobilinuria. Questo caso, che non presentò mai emoglobinemia anche durante gli accessi emoglobinurici e all'autopsia dimostrò intensa emosiderosi soltanto nel rene, forse si presta a mettere la questione, anzi a rimettere la questione dell'esistenza di una emoglobinuria di origine renale, quando mai a far credere a una emolisi nel circolo. Altri due casi come questo di ittero emolitico senza emoglobinemia e con emosiderosi esclusiva del rene furono descritti rispettivamente da Gilbert e Chabrol e da Marchiafava e Nazari.

8. — L'ittero emolitico primitivo clinicamente riposa su di un tripode sintomatologico fondamentale, l'ittero acolorico, non urobilinico, ma urobilinurico, di regola anche non accompagnato dai segni della colemia, la fragilità globulare e la splenomegalia.

In casi singoli l'ittero può mancare, comparire tardivamente e magari rimanere assente per tutta la durata della malattia, quest'ultima essendo allora confinata nella splenomegalia e nella fragilità globulare.

In uno solo dei casi miei mancò l'ittero e la splenomegalia, essendo i segni della malattia ridotti alla sola fragilità globulare. Poichè si trattava di un ragazzo di 13 anni appartenente a una famiglia nei cui membri l'ittero compariva tardi, verso i 20-25 anni, non possiamo esser sicuri che questa maniera di presentarsi della malattia costituisca una maniera di decorso della medesima, o non piuttosto uno stadio di passaggio destinato a completarsi più tardi.

Uno stato anemico, per quanto senza caratteristiche costanti, almeno secondo i dati miei di osservazione, si rinvie in non pochi casi, ma può anche mancar del tutto. L'anemia può essere di grado molto diverso, da un minimo a un massimo, e va soggetta anche, per quanto non in tutti i casi, a rapidi aggravamenti per esaltamento accessuale del processo emolitico, le così dette crisi emolitiche o di deglobulizzazione. Il fegato può partecipare alla sintomatologia con un aumento di volume, ma ciò succede molto di rado.

Per le cose dianzi esposte e discusse, viene forse a cadere ogni seria ragion di essere della classificazione degli itteri emolitici cronici in congeniti, ereditari, rispettivamente famigliali, ed in acquisiti; per lo meno il significato di una tale classificazione si deve ritenere di tanto abbassato da dover essere ammesso soltanto con riserva. Che la medesima mal si reggesse anche prima, sulla guida della sola discriminazione dei sintomi e del diverso loro comportamento, era già stato da me dimostrato con lo studio di casi della varietà acquisita. Che essa non sia sostenibile nè manco per il comportamento del sintoma giudicato anche da me come il più espressivo non soltanto, ma anche di maggior importanza perchè creduto più costante, si deve ora ammettere senza discussione dopo il risultato della mia osservazione,



di casi della varietà famigliale nei quali s'è visto che della triade sintomatologica l'itterizia può comparire tardi, anche molto tardi, a paragone della splenomegalia e delle alterazioni del sangue e rimanere magari anche assente lungo tutto quanto il decorso dell'affezione. Il cardine della sintomatologia e perciò la chiave di volta per la diagnosi non è dunque l'itterizia, come finora è stato generalmente creduto.

La patogenesi dell'itterizia da un lato e del complesso sintomatologico, della malattia intera, in altre parole, dall'altro, non risulta meglio chiarita in queste nuove osservazioni di quanto non fosse in precedenza. Il comportamento dell'itterizia rimane sempre alquanto enigmatico. Essa non è accompagnata da eliminazione di pigmenti biliari con le urine e, tolta la tinta della cute e delle mucose, non induce sintomi propri di sorta: ittero acolorico senza colemia. Tuttavia, a riguardare con molta serenità il fenomeno, l'ermeneutica di un tale comportamento non appare tanto indecifrabile e trova forse una spiegazione sufficiente senza uscire dalle nozioni che possediamo sulla comune itterizia da ritenzione.

Di ciò ebbi campo di occuparmi altra volta e non occorre che vi ritorni sopra in questo momento.

L'origine della tinta itterica e nel tempo stesso quella di tutta intera la malattia, secondo una opinione che oramai è generale, è da mettersi nel conto dell'emolisi, d'onde anche la denominazione ormai da tutti usata per indicare la malattia, di ittero emolitico. Per la grande quantità di elementi rossi distrutti sarebbe convogliata al fegato una grande quantità di materiale utile alla produzione della bile, d'onde una maggiore abbondanza e soprattutto una maggior concentrazione della medesima, una maggior difficoltà di deflusso e perciò un certo grado di stasi nel circolo della bile, assunzione da parte dei linfatici, comparsa nel circolo del sangue e deposito nei tessuti del pigmento caratteristico: ittero pleiocromico.

L'interpretazione è di certo elegante e soddisfacente nel tempo stesso. Però se il processo emolitico è il fondamento patogenetico della malattia tutta quanta e dell'itterizia in particolar modo, come avviene che l'anemia e l'itterizia non procedano di pari passo nella sintomatologia, in rapporto quantitativo diretto tra di loro? Invece sono stati descritti casi con molta itterizia e poca o punta anemia, e viceversa casi con molta anemia e itterizia appena pronunciata, i primi appartenenti alla varietà famigliale della malattia, i secondi all'acquisita. Il comportamento diverso fu perciò invocato a differenziare tra di loro le due varietà, ma è criterio di nessun valore pratico, come anche tutti i miei casi attuali, nei quali l'itterizia era assai lieve, chiaramente dimostrano. Tuttavia i casi in cui i due sintomi in questione si palesano fra di loro in netto contrasto sono non pochi.

L'itterizia non sarebbe dunque pleiocromica, o piuttosto non sarebbe soltanto pleiocromica? La questione merita di esser posta e non soltanto per la ragione ora cennata. Si deve in verità ricordare che non sempre al tavolo anatomico e su quello operativo la bile nella cistifellea di cotesti pazienti apparve più densa e più tinta del normale, e se con molta frequenza si rinvennero dei calcoli, attribuiti precisamente alla maggior concentrazione della bile, si deve anche soggiungere che una tale genesi non sempre è suffragata dai caratteri fisici della bile stessa, nel mentre calcoli furon pure trovati nel caso mio più sopra ricordato che mai era stato itterico.

La questione in ogni modo una volta posta non può esser affrontata che con delle ipotesi, delle quali quella che ammette nella produzione di determinate varietà



di itteri l'intervento di un fattore puramente funzionale della cellula epatica per cui questa orienterebbe una certa quantità della sua secrezione specifica verso l'interno anzichè verso l'esterno dell'organismo, sembra la più attendibile. Se l'ipotesi si allarga alquanto in modo da ammettere la possibilità del passaggio in circolo soltanto dei pigmenti mentre gli acidi biliari passerebbero nell'intestino, ecco allora chiarita anche la mancanza dei sintomi della colemia, riconosciuti, come è noto, alla dipendenza degli acidi biliari. Malauguratamente le ipotesi, che rappresentano un bisogno reale dello spirito e conducono anche talvolta alla dimostrazione della verità, spesso servono soltanto a soddisfare la presunzione nostra di tutto spiegare e a mettere perciò il bavaglio piuttosto che a portar la luce alle questioni. Così di queste e di altre ipotesi intorno all'ittero emolitico e di tante altre, del resto, in materia di fisiopatologia.

9. — Il processo emolitico essendo il movente principale di tutta la patogenesi della malattia, in quale rapporto esso si trova con gli altri due componenti quest'ultima, la fragilità globulare e la splenomegalia, e quale dei due può meritare eventualmente di esserne incolpato? Si cominciò col pensare alla milza e a considerare la malattia come una splenopatia primitiva (Minkowski), ma non appena la fragilità globulare fu riconosciuta ebbe subito la preferenza (Chauffard, Widal). Il successo dell'intervento chirurgico, la guarigione, cioè, in qualche caso seguita all'ablazione della milza, ricondusse gli autori a considerare ancora la milza come cardine della patogenesi e causa e sede dell'emolisi, sia che l'organo venga indotto in un esaltamento morboso della sua proprietà fisiologica e distrugga non soltanto emazie vecchie e malandate, ma anche le giovani e sane — forse è così che va interpretato l'*ipersplenismo* di Gilbert — o non intervenga invece l'azione di una emolisina che taluni vorrebbero normale dell'organo ma prodotta in eccesso, altri invece patologica, prodotta, cioè, in quanto l'organo è malato. La stessa fragilità globulare potrebbe trovare una spiegazione plausibile nell'azione della milza, la quale diminuirebbe da prima la resistenza delle emazie e quindi le sopprimerebbe. La stessa dottrina dell'emolisina splenica conferisce un qualche appoggio a questo modo di vedere, la fragilità globulare potendo essere considerata come il risultato di una saturazione dell'emazia da parte dell'emolisina prodotta in eccesso.

La patogenesi della malattia si chiarirebbe dunque abbastanza bene procedendo dalla milza e dalla splenomegalia. Nella milza si verifica anche con ogni probabilità l'emolisi, ma la siderosi, di cui appariscono ricchi anche altri organi e a volte soltanto altri organi, non senza ragione può far pensare che l'emolisi non avvenga esclusivamente nella milza, ma anche altrove e forse in casi determinati anche nel sangue circolante.

Perchè poi la milza ammalì nell'una o nell'altra delle maniere presunte possibili, secondo il cenno poc'anzi fatto, non è possibile di indagare per il momento ne manco con delle ipotesi che movendo già dall'incerto ci condurrebbero chi sa a quali conclusioni. Soltanto si può dire che in tutta una serie di casi, forse anche in tutti i casi, la malattia viene dalla nascita ed è ereditaria e familiare. Che in singoli casi la malattia si debba ritenere come acquisita, soltanto perchè si manifesta tardivamente nell'età adulta — e di regola finora in proposito si è tenuto conto soltanto della comparsa dell'ittero mentre gli altri elementi della malattia potevano



benissimo essere in atto da tempo, ed essere rimasti sconosciuti perchè non indagati — è una questione che merita di essere ulteriormente discussa dopo il risultato dell'osservazione mia consegnato nel presente studio.

10. — Una questione d'importanza in apparenza subordinata, ma forse maggiore di quanto si possa credere, è quella di sapere se la patogenesi così insediata nella milza soltanto non offra il fianco a qualche seria obbiezione e critica. Certo i casi in cui la guarigione è completa e duratura in seguito alla splenectomia mettono in sordina, se pur non riducono senz'altro al silenzio, i dubbi che possono essere affacciati in proposito. Ma i casi di guarigione assoluta son piuttosto rari e d'altra parte lo stesso Banti, riferendo di un suo malato guarito in seguito a splenectomia, non esita a mettere tuttavia la questione, movendo dal comportamento dei globuli bianchi del sangue prima e dopo l'atto operativo, nel quale avrebbe trovato motivo di sospettare del midollo osseo. Da notarsi che già in precedenza il midollo osseo era stato posto direttamente in causa come quello che, ammalato primitivamente o influenzato dalla milza malata, si trovava nella condizione di mettere in circolo delle emazie poco resistenti, la poca resistenza essendo da considerarsi, al pari del contenuto in sostanza granulofilamentosa, come segno d'immaturità delle cellule. La fragilità globulare poteva così esser interpretata come primitiva, procedendo dal midollo osseo primitivamente malato, oppure come secondaria alla splenopatia, in rapporto, cioè, con l'influenza della milza sulla funzione del midollo stesso.

Questo modo di vedere — si tratta, come di leggeri si capisce, sempre di ipotesi di cui forse nessun altro capitolo delle emopatie è così ricco come questo — servirebbe a spiegare i casi non tanto rari non guariti o incompletamente guariti, nei quali la fragilità globulare si è palesata anche dopo la splenectomia come immutata. Naturalmente la spiegazione risulta alquanto malagevole quando si pensi che la fragilità globulare sia la conseguenza dell'azione della milza malata sul midollo, sia dunque secondaria alla splenopatia. Ma anche cotesta difficoltà può esser subito girata con altra ipotesi che non m'appartiene, secondo la quale l'alterazione del midollo osseo in casi simili, per quanto secondaria, dipendente cioè, dalla splenopatia, ha messo tuttavia così salde radici da apparire come del tutto autonoma, così da sopravvivere anche all'ablazione della milza. Come si vede è alquanto difficile mettere in freno l'ipotesi quando si è cominciato a concederle qualcosa! D'altra parte non vedo come altrimenti possa esser tirato in campo il midollo osseo se non per via di ipotesi più o meno positive.

Alla mia volta, dopo il Banti, ho creduto di dover dubitare della milza come organo accentratore di tutta la patogenesi della malattia, movendo non tanto dal comportamento dei globuli bianchi del circolo, quanto invece dell'osservazione dei casi non guariti affatto o guariti incompletamente, che è come dire soltanto migliorati. Questi casi, ripeto, non son tanto rari; anche tra quelli dichiarati forse con troppa premura come guariti, analizzati nei dati postoperativi comunicati nelle relative pubblicazioni, tradiscono ancora dei residui della malattia, massime nel comportamento dell'ittero che non è scomparso, ma soltanto migliorato e delle resistenze globulari che risultano talvolta ancora sensibilmente inferiori alla norma.

Anzichè del midollo osseo, o per lo meno, oltre che del midollo osseo io ho creduto di dover sospettare delle ghiandole linfatiche come organi di cooperazione mor-



bosa alla milza. Le ghiandole linfatiche son quasi di regola nell'ittero emolitico aumentate di volume, per quanto sempre in lieve misura. L'esame istologico mi ha dato risultati in qualche caso indifferenti, in qualche altro invece ho notata congestione pronunciata, iperplasia, abbondanza di cellule globulifere, siderosi, un reperto che assomiglia da vicino a quello delle ghiandole emolinfatiche in stato di iperfunzione. Anche macroscopicamente in questi casi le ghiandole linfatiche si presentano quà e là congeste, turgide e rosse come goccioline di sangue.

11. — Un'ultima questione. Poi che l'ittero può mancare e la sua assenza può anche protrarsi per tutta la durata della vita, è giusto e giustificato che la malattia continui a esser designata sulla guida di cotesto sintoma, il fondamento della sua patogenesi pur essendo l'emolisi? No, evidentemente. Finora l'ittero è stato sempre considerato non soltanto come il sintoma in rapporto più immediato con la patogenesi della malattia, vale a dire con l'emolisi, non soltanto il sintoma più appariscente, ma anche il più costante fra gli altri fondamentali della malattia. Ciò risulta in verità dalla letteratura sull'argomento ed era risultato anche all'osservazione mia nello studio di casi di ittero emolitico cronico acquisito i quali tutti avevano presentato questo sintoma, uno tuttavia soltanto tardivamente. Egli è per questo che io stesso ho creduto di non poter rinunciare alla usata terminologia illustrando quei casi.

Ora non più. Per l'esperienza tratta dallo studio di questi casi ultimi nei quali abbiamo visto con tanta frequenza mancare l'ittero, mentre erano presenti tutti gli altri segni più sicuri della malattia, penso che la vecchia denominazione possa esser con vantaggio sostituita da altra che non appaia come questa in contrasto aperto con la sintomatologia, ma abbia invece in questa una sicura e costante corrispondenza. Quella proposta anni sono dal Banti di *splenomegalia emolitica*, mi sembra meritare intero il nostro favore perchè altrettanto significativa, ma più comprensiva dell'altra finora usata. Direi anzi che tale denominazione sembra sia stata scelta dal patologo fiorentino col fine intuito, quasi col presagio che i confini della malattia avrebbero potuto col tempo allargarsi per dar posto anche a casi in cui la sintomatologia non apparisse di necessità imperniata sull'ittero.

Per questo ho scelto come titolo alla presente memoria la denominazione di *Splenomegalia emolitica* (Banti), che mi sembra possa esser destinata a sostituire vantaggiosamente quella di ittero emolitico cronico finora usata dato l'orientamento attuale delle nozioni nostre nei riguardi della patogenesi delle malattie le quali inclinano a riconoscere uno stretto legame tra la splenopatia e l'emolisi, pur essendo dubbio che la prima operi da sola e in assoluta autonomia, la fragilità globulare con molta probabilità essendo soltanto un anello intermedio di tutta la catena patogenetica. Ho rinunciato a completarla con la qualifica di *congenita*, *ereditaria* o *familiare*, pur essendo i casi da me studiati tutti da elevarsi nella varietà di ittero emolitico che finora è stato designato precisamente in cotesta maniera, sembrandomi non del tutto ingiustificata una certa riserva di fronte a una classificazione forse destinata a cadere.



## II.

R. CLINICA DERMOSIFILOPATICA DI SASSARI

## Per la conoscenza dei tumori sarcoidi cutanei nel loro rapporto con gli stati pseudoleucemici

per il prof. P. L. BOSELLINI.

Questo importante capitolo della dermatologia che tocca da vicino uno dei maggiori problemi della patologia generale, quello dei rapporti anatomo-clinici fra neoplasie ed infiammazione, racchiude sindromi cutanee ben definite, ma anche molte forme indeterminate che giova scrutare ai fini immediati della conoscenza loro ed ai fini più vasti del problema suenunciato. Il caso clinico che qui presento mi si è offerto con un complesso di fatti molto interessanti sotto tale duplice aspetto e perciò non esito a renderlo noto.

Ricordo brevemente per comodità del lettore che il Kaposi (1893), costituì il gruppo dei sarcoidi riunendo assieme alcune forme cutanee che si mostravano morfologicamente come masse di neoformazione simili a nodi sarcomatosi e che strutturalmente potevano assomigliare da un lato ai granulomi e dall'altro ai sarcomi, accompagnandosi o no ad alterazioni viscerali e generali. Vi furono incluse la micosi fungoide, la linfodermia perniciosa del Kaposi stesso, la leucemia cutis tuberosa, la sarcomatosi della cute.

Il gruppo subì un ampliamento per parte del Boeck (1899) e del Darier-Roussy (1904), i quali descrissero rispettivamente il sarcoide cutaneo ed il sarcoide sotto-cutaneo; ma questi tipi furono ben presto riconosciuti come forme schiettamente granulomatose e specialmente tubercolari, ma forse anche luetiche ed infettive (cfr. Vignolo-Lutati) d'altra natura (reumatiche - Marziani) collegantesi all'eritema nodoso e all'eritema indurato sicchè il gruppo costruito dal Kaposi rimase intatto: ed oggi pure, per quanto il progresso delle ricerche cliniche ed anatomiche abbia meglio individuati i tipi costitutivi del gruppo, pure si deve dire che sussistono ancora, in mancanza di criteri eziologici di differenziazione nosologica le ragioni cliniche ed anatomiche del loro ravvicinamento, come 20-30 anni or sono.

Il caso che forma oggetto di questa nota mi porta ad occuparmi anzitutto di quel sottogruppo denominato *sarcomatosi della cute*.

Il Kaposi distinse di questa due tipi:

Il *primo* descritto dapprima (1879) col nome di sarcoma pigmentario idiopatico, poi (1894) col nome di sarcoma idiopatico multiplo emorragico, consta di chiazze più o meno rilevate e di tumori rosso-bluastrì di vario volume, duri, isolati o confluenti, sessili o peduncolati, capaci di regredire lasciando cicatrici pigmentate e squamose; talora invece le chiazze tendono a necrosi o ad ulcerazione. Questi tumori occupano anzitutto le estremità e possono poi apparire anche in altre parti



del corpo. Possono venire interessati dal processo neoplastico i gangli linfatici e talora anche gli organi interni. Istologicamente appare soprattutto una proliferazione di vasi sanguigni a tipo lacunare e qualche volta vi prendono anche parte i vasi linfatici costituendosi così forme miste: le cellule di infiltrazione del neoplasma sono di due tipi, cioè rotonde ed affusate prevalendo a volte le une, a volte le altre: facili sono le emorragie vasali cui segue la pigmentazione. La malattia nel decorso medio di tre a dieci anni giunge a morte, con fatti viscerali e generali marasmatici. La cura arsenicale anche intensa può portare miglioramento transitorio, ma non la guarigione.

Il *secondo* tipo della sarcomatosi viene così tratteggiato dal Kaposi: chiazze pianeggianti o tumori emisferici rosso-bluastrì di vario volume, duri elastici che si spingono profondamente nel corion e nel pannicolo adiposo: essi possono risiedere così al tronco come agli arti o al capo; alle volte sono dolenti alla pressione. Nessuna partecipazione dei gangli, nè alterazione di sangue, di visceri o di stato generale. Guarigione pronta coll'arsenico. Istologicamente hanno una certa somiglianza col sarcoma rotondo e fuso-cellulare. Ma a questo secondo tipo si allegarono casi che se per la morfologia potevano appartenergli, si mostrarono diversi sotto altri rapporti, in quanto alcuni presentarono anche lesioni glandolari e viscerali, altri furono ribelli alla cura arsenicale e finirono colla morte. Con una rapida rassegna di essi si potrà meglio procedere ad una critica:

1° Köbner (1883). Bambina di otto anni che presentava alla faccia, tronco, arti, numerosissimi noduli di colorito giallo-rossastro e rosso-bluastrì del volume di lenticchia, duri. Il fegato e la milza ingranditi, tumide le glandole linfatiche e decaduta la nutrizione generale. L'arsenico portò a guarigione completa. Istologicamente i tumori erano costituiti di cellule affusate e di vasi sanguigni in proliferazione.

2° Lagenbuch citato da Fendt (1890). Uomo di 27 anni che portò a lungo un unico tumore vicino all'ano diagnosticato sarcoma rotondo cellulare: estirpato recidivò in sito accompagnandosi poi a tanti altri anche sul tronco del volume da un pisello ad una noce. Sotto l'azione dell'arsenico e per il sopravvenire di una erisipela si ebbe la guarigione in pochi giorni.

3°-4° Kaposi (1892). Un uomo adulto avente un centinaio di tumori di color rosso o di colore di pelle normale disseminati su tutto il corpo. Il sangue era normale. Si ebbe guarigione completa coll'arsenico. Istologicamente cellule affusate e cellule rotonde.

Il 2° caso riguardava pure un uomo adulto che aveva tumori dello stesso tipo ma meno numerosi: sangue normale. Guarigione rapida coll'arsenico. Istologicamente simile al precedente.

5° Kaposi-Spiegler (1894). Donna di 76 anni nella quale la malattia data da tre-quattro anni; si trovavano sulle spalle e sul petto dei nodi (40-50) che raggiungevano il volume di una noce, avevano un colore rosso pallido a rosso-bluastrì, erano pianeggianti od emisferici, taluni ombellicati duri, mobili in massa colla cute sulla aponeurosi, appena dolenti alla pressione, isolati o confluenti. Gli organi interni apparivano normali e così le glandole linfatiche. Coll'arsenico e però anche spontaneamente sotto accessi febbrili questi tumori scomparivano rapidamente



salvo a ricomparire. Un grosso tumore cancerenò, e ne seguì uno stato setticemico che portò a morte l'inferma. La necropsia rilevò pure sulle pareti gastriche una cicatrice residuale di un tumore. Istologicamente il tumore apparve costituito di infiltrati cellulari di piccole cellule rotonde in parte in istato di degenerazione, e di cellule epitelioidi, fra i fasci connettivali abbastanza conservati. Esistevano processi proliferativi delle pareti vasali e notevole dilatazione dei vasi e degli spazi linfatici nella regione sottopapillare (micosi fungoide?).

6° Spiegler (1894). Donna di 73 anni che da due anni aveva veduto comparire al sopracciglio sinistro un piccolo tumore seguito da alcuni altri consimili alla faccia del volume di avellana, duri, elastici, rosso-violetto con telengettassie. Nulla dal lato del sangue e dei visceri. Colla cura arsenicale fuvvi la guarigione. Istologicamente eravi una infiltrazione parvicellulare del connettivo i cui fasci peraltro erano conservati: l'infiltrato raggiungeva qua e là l'epidermide.

7° Touton (1893). Uomo di 57 anni con molti tumori disseminati su tutto lo ambito cutaneo accompagnati da prurito e bruciore. Erano tumefatte le glandole linfatiche ed il soggetto accusava dolori ossei. La malattia guarì completamente con l'arsenico. Istologicamente si aveva la struttura di un sarcoma rotondo e fusocellulare. Manca esame di sangue.

8° Pospelow citato da Fendt (1896). Donna di 50 anni mostrò dapprima un unico tumore al naso che fu diagnosticato sarcoma rotondo cellulare del corion e che estirpato recidivò in sito e sul corpo con tumori multipli. Si ebbe coll'arsenico guarigione assoluta.

9° Tandler (1897). Bambina di 12 anni che presentava alle mani, gomiti e ginocchia tumoretti pisiformi isolati o confluenti di colore bluastro situati nel derma e nell'ipoderma. La pelle delle mani era anche pigmentata. Nulla agli organi interni, alle ghiandole linfatiche, al sangue e nello stato generale. L'arsenico portò guarigione. Istologicamente si trattava di fasci connettivali con moltissime cellule affusate e vasi sanguigni.

10° Fendt (1900). Ragazzo di 16 anni che aveva disseminati sull'ambito cutaneo 15-20 tumori del volume di un pisello ad una noce avellana interessanti derma ed ipoderma. Le glandole dell'inguine destro erano tumide. Nulla eravi agli organi interni, al sangue e rispetto allo stato generale. Guarigione coll'arsenico. Istologicamente i tumori si mostravano costituiti di nidi cellulari immersi nel connettivo, che era scomparso quasi completamente nel centro del tumore: le cellule di infiltrazione erano o rotonde piccole a nucleo molto colorabile e protoplasma assai scarso, o più grandi rotonde o polimorfe a nucleo più pallido con tanti tipi di passaggio alle prime: queste cellule di infiltrazione apparvero spesso degenerate. Attorno ai tumori eravi un ispessimento del connettivo e notevole quantità di vasi.

11° Polland (1910). Uomo di 75 anni che dopo dolori reumatici vide apparire sulla pelle del torace e dell'addome noduli e tumori bluastri aventi vario volume fino a noce e inoltre piastre di infiltrazione pianeggianti: esisteva anche in notevole grado marasma senile ed una cardiopatia. Sangue normale. La cura arsenicale fece scomparire rapidamente i tumori, residuandone una pigmentazione. Istologicamente si riscontrarono nel derma molte cellule simili a quelle del comune tessuto di granulazione a nucleo intensamente colorato e scarso protoplasma e un'al-



tra quantità di cellule disposte attorno ai capillari, follicoli e fasci nervosi aventi un nucleo grosso di aspetto vescicolare con netto reticolo cromatico e 2-4 nucleoli.

12° Polland (1914). Donna di 62 anni nella quale l'affezione cominciò alla fronte ed alle gote con nodi piccoli, piani e macchie rosso-pallide, poi rosso-cupo che si estesero di poi fino a divenire lenticolari o nummulari; non rammollirono nè ulcerarono: l'infiltrato occupava lo spessore del corion raggiungendo anche l'ipoderma. Le glandole cervicali erano tumide ma non esisteva alcun fatto viscerale e generale anormale. Una iniezione endovenosa di salvarsan portò un appianamento dei nodi. Istologicamente i tumori presentavano un infiltrato costituito dei due tipi di cellule descritti nell'altro caso disposte fra i fasci collageni o a strie o a nidi: in questi le cellule a nucleo grosso vescicolare stavano al centro, le piccole attorno, e non appariva alcun fatto degenerativo. Era manifesta una proliferazione dei vasi sanguigni. Ma la lesione non raggiungeva quasi mai il corpo papillare e l'epidermide.

13° Sutton (1914). Donna di 40 anni che da tre anni aveva una dozzina di tumori al tronco nè suppuranti, nè ulceranti, ovali, di colore rosa o rosso-livido duri indolenti. Nessun fatto viscerale o generale. Col liquore arsenicale si ebbe in breve tempo la quasi scomparsa dei tumori; la malata si sottrasse dipoi alla cura. Istologicamente la struttura era molto simile a quella del sarcoide di Boeck.

Come si vede, molte diversità esistono fra questi casi.

Ora fra questi casi (se vogliamo tenere da parte il 5° che fa pensare con serio fondamento alla micosi fungoide a nodi come dice anche il Paltauf), troviamo ad onta di alcune diversità da caso a caso, un complesso di fatti clinici ed anatomici che consentono di essere riferiti veramente al quadro tracciato dal Kaposi: sono questi i casi 2°, 3°, 4°, 6°, 8°, 9°, 11°, 13°. Indifferente appare l'età così il sesso. I tumori prendono sede su qualsiasi parte del corpo, sono di numero assai vario, pianeggianti o elevati, di estensione e volume da lenticchia a pisello e a noce, duri, ben circoscritti, mobili sui piani profondi, lisci in superficie con epidermide integra, immersi nel derma raggiungono spesso l'ipoderma, sono indolenti e per lo più di colore rosso-bluastrò, almeno nelle fasi avanzate del loro sviluppo, ben vascularizzati. Finalmente i tumori risentono costantemente e più o meno rapidamente l'azione dell'arsenico somministrato per via orale o sottocutanea, in quanto si risolvono del tutto residuandone una pigmentazione, pur tenendo conto che la risoluzione dei tumori può essere spontanea come può essere determinata da malattia febbrile intercorrente.

Dal lato strutturale questi tumori possono essere o no incapsulati, comunque costituiti di infiltrati cellulari polimorfi, ma essenzialmente di cellule piccole rotonde a nucleo fortemente colorabile e da cellule connettive affusate o epitelioidi; furono questi casi per lo più diagnosticati dal lato istologico sarcomi fuso o rotondo-cellulari, ed in tutti eravi notevole quantità di vasi sanguigni.

Che questi casi si possano distinguere clinicamente ed anatomicamente dalle altre forme dei sarcoidi del Kaposi è abbastanza chiaro: non occorre indugiarsi sulle notevoli differenze dal 1° tipo della sarcomatosi, cioè dal sarcoma idiopatico telengettastico pigmentario; la leucemia e la pseudoleucemia hanno tumori cutanei a struttura istologica linfoide e alla sindrome morbosa prendono parte più o meno notevole il fegato, la milza, gli organi linfemopoietici ed il sangue: la lin-



fogranulomatosi maligna pure può presentare dal lato cutaneo tumori duri rosso-livido a struttura granulomatosa polimorfa, e al processo partecipano glandole linfatiche, milza e fegato mentre il sangue presenta polinucleosi ed eosinofilia. L'esito letale è comune a queste forme.

Resta invece difficile la differenziazione per la micosi fungoide a tumori del Vidal e Brocq: l'aspetto dei tumori grossolanamente coincide; però nella micosi sono più molli, più ricchi di linfa; ne è facile anche il ramollimento e l'ulcerazione; hanno una capricciosa evoluzione e però si mostrano indifferenti o quasi all'azione dell'arsenico come di qualsiasi altro medicamento. Istologicamente mostrano un polimorfismo cellulare molto spiccato. Per tutto ciò si vede quanto difficile sia il decidere se i casi Spiegler-Fendt-Polland si possano assimilare a questa micosi o se si debbono tenere distinti: mancano troppi dati per potere essere decisi.

Quanto ai sarcoidi di Boeck e di Darier-Roussy, la differenziazione può essere difficile se non si ricorre all'esame istologico: i primi si presentano, come è noto, con forme tuberose o con papule e piccoli nodi o con placche infiltrate dure rosso-violacee; e però spesso sono associati questi vari tipi nello stesso soggetto: ma la loro struttura è *tipica tubercoloide* e cioè essi sono costituiti di masse di cellule epitelioide fra cui si trovano mescolate cellule linfocitoidi, plasmacellule, polinucleari e rare cellule di Langhans. La cura arsenicale al dire del Boeck stesso è molto efficace, anzi egli vi attribuisce una azione specifica.

Oltre questi casi tipici aventi una struttura tubercoloide ben caratteristica che può servire a distinguerli dai casi Spiegler-Fendt-Polland, si debbono considerare anche i casi di sarcoide di Boeck a struttura atipica cioè ad infiltrati diffusi.

Analoghe considerazioni si possono fare per il sarcoide sottocutaneo del Darier, sul quale peraltro le cure dette e specialmente la arsenicale paiono avere minore presa.

I casi 7°, 10°, 12° mostrano una partecipazione al processo dei gangli linfatici: il caso 1°, anche la partecipazione del fegato e della milza sì da assumere l'aspetto pseudoleucemico. Ritengo per altro che sarebbe assai arrischiato il fondare un altro gruppo morboso distinto, solo in base a detti fatti: si deve tenere presente che ad es. il bacillo di Koch può dare forme cutanee di vario tipo con o senza reazioni gangliari e di fegato e di milza (pseudoleucemia tubercolare di Sternberg): è l'eziologia che deve dire l'ultima parola!

Il caso clinico mio pare veramente la ripetizione di quello di Köbner.

F... F..., di anni 14, scolaro, di Sassari.

Nulla di interessante dal lato degli avi: uno zio paterno ebbe tubercolosi polmonare letale. Nel padre e nella madre non fuvvi tubercolosi, nè s.filide, ma malaria; il padre inoltre è un alcoolizzato. La madre ebbe tredici gravidanze fra le quali quattro aborti, la mortalità dei nati a termine fu notevole nella prima età, tanto che sopravvissero soltanto due, fra cui il soggetto nostro.

Il quale ebbe un accrescimento stentato che riuscì a sviluppo corporeo gracile, come lo si vede ora. Negli anni precedenti alla malattia attuale il nostro infermo fu colpito da malaria.

La malattia attuale daterebbe da due mesi circa e cominciò a quanto pare con un nodetto duro violaceo indolente situato nella regione sottomascellare sinistra, che andò rapidamente aumentando di volume fino a nocciola; un altro simile insorse di poi simmetricamente. In questo tempo si iniziò anche la lesione



boccale gengivale e palatina e l'ingrossamento notevole di tutti i gangli accessibili al tatto ed alla vista. Altri tumoretti apparvero frattanto sul corpo.

*Esame obiettivo.* — Statura e sviluppo corporeo al di sotto della norma, ma nulla di speciale allo scheletro. Il pannicolo adiposo e le masse muscolari poco sviluppati. Colorito pallido della pelle e delle mucose: vene sottocutanee molto evidenti alle regioni inferiori dell'addome, deltoidee, clavicolari e cervicali.

Sulla palpebra superiore sinistra, nella regione sottomascellare, al collo, al tronco trovansi disseminati pochi noduli emisferici del volume da pisello a nocciuola di colore rosso-vinoso, a superficie liscia, indolenti, elastici, ben circoscritti, mobili sui tessuti profondi. Sul torace, sulle spalle trovansi anche noduli sottocutanei coperti di pelle normale.

La cavità orale mostra gravi alterazioni. Le gengive tanto alla superficie esterna che interna sono tumide, ricoperte di vegetazioni fungose, violacee, dure, elastiche, erose ed ulcerate coperte di un tessuto necrotico poltaceo grigiastro, facili a sanguinare, leggermente dolenti alla pressione, ed i denti sono affondati in mezzo a queste fungosità. A sinistra però e anteriormente, le gengive hanno aspetto normale, salvo per un breve tratto dove mostrano un tumoretto lenticolare violaceo emisferico. Le stesse vegetazioni si trovano al palato duro che mostrasi mammellonato, eccetto che nella porzione mediana anteriore. Il palato molle, gli archi palatini sono tumidi, arrossati e ricoperti di una patina grigiastra facilmente distaccabile. Le tonsille sono molto tumide e bernoccolute fin quasi a toccarsi. La faringe è pure arrossata tumida.

I *gangli linfatici* preauricolari, mastoidei, sottomascellari sono notevolmente ingrossati, distinti fra loro o strettamente uniti a formare masse bernoccolute specialmente nella regione sottomascellare: sono mobili indolenti e ricoperti di pelle normale. Le glandole ascellari, le sopra-clavicolari, le epitrocleare pure sono ingrossate; così dicasi delle inguinali e crurali che formano vistosi pacchi.

*Sistema nervoso e sensi specifici normali.*

*Apparato respiratorio.* — Agli apici respiro debole con carattere soffiante: al lobo superiore sinistro odonsi rantoli crepitanti piccoli ed in basso rantoli a media bolla e rumore di sfregamento pleurico. Su tutto il polmone destro rantoli qua e là disseminati. Sonorità polmonare normale. Respirazioni 25.

*Apparato circolatorio.* — Area cardiaca normale e toni normali. Polso ritmico a 90.

*Esame del sangue* (la formula seguente rappresenta uno stato di leggiera polinucleosi ed è una formula presa fra i diversi esami fatti). Emoglobina 56. Emazie 4200000. Globuli bianchi 11200 di cui polinucleari 71%. Linfociti 22%. Mononucleari grandi e di passaggio 5%. Eosinofili 2. Nessun elemento morfologico anormale.

L'addome è teso per gas, ma non contiene liquido.

La milza misura 10 per 14 cm.

Il fegato deborda sulla linea mediana cm. 6, sull'emiclaveare cm. 8, sull'ascellare anteriore cm. 9.

*Apparato uropoietico.* Traccie d'albumina.

La prova del Pirquet, l'intradermoreazione alla tubercolina, e la reazione di Wasserman negative.

Le esperienze di inoculazione in animali furono negative, è da notare peraltro che il materiale adoperato fu scarso.

*Decorso clinico.* — L'infermo rimase degente per due mesi circa e durante questo periodo prima che si intraprendesse alcuna cura mostrò i seguenti fatti:

Dal lato della pelle comparvero qua e là alcuni altri nodetti del tipo sudde- scritto. Si aggiunse uno stato di edema agli arti inferiori specialmente al sinistro, poi allo scroto, edemi che subirono alternative di aumento e diminuzione.

Le condizioni della bocca andarono peggiorando senza mutare di tipo.

Apparve una volta una emorragia sulla congiuntiva bulbare destra.

Aumentò via via l'anemia ed il decadimento delle forze.

La temperatura dai primi giorni apparve febbrile e si mantenne continua e remittente discendendo al mattino a 37° per rialzarsi ogni sera a 38-39° C.



Ma cominciata la somministrazione di liquore arsenicale Fowler per bocca, in poche settimane si pronunciò uno straordinario mutamento nelle condizioni della pelle, delle mucose, dei visceri e generali: scomparvero cioè del tutto i nodi cutanei senza lasciare tracce e così gli edemi: sorprendente fu specialmente il ritorno al normale della cavità boccale: le linfoglandole andarono a diminuire notevolmente di volume: si accrebbero mano a mano le forze.

Dimesso dalla clinica e seguito ambulatoriamente mentre continuava la cura arsenicale, apparve ancora dopo sei mesi un po' anemico, ma nessuna traccia di lesioni cutanee e delle mucose; un po' tumide le ghiandole cervicali posteriori e le ascellari; respiro aspro all'apice sinistro, l'addome ben trattabile; il fegato in limiti normali; la milza un po' ingrandita e debordante di un dito trasverso; nè albumina nè zucchero nelle urine. Nulla al sangue. Seguimmo poi il ragazzo fino a tre anni dopo la malattia e lo vedemmo sempre in buona salute; esaminato di recente mostrava tuttora qualche ganglio cervicale un po' ingrossato: il sangue era normale. È da notare che durante questi tre anni non prese mai alcun medicamento.

*Esame istologico* di due tumoretti, uno della faccia l'altro del tronco.

Questi furono fissati in alcool ed in formalina e colorati secondo i metodi usuali di colorazione.

A *piccolo ingrandimento* ciascun tumoretto appare nella sezione verticale della pelle del volume e della forma di un piccolo pisello nettamente circoscritto situato fra il derma e l'ipoderma, interessando soprattutto questo. Esso non consta di una massa unica uniforme, ma appare costituito da più masse quasi lobi abbastanza ben distinti ma addossati strettamente fra loro. I lobi più profondi sono anche i più sviluppati e compatti e meglio definiti nei loro contorni, mentre i lobi superiori dermici appaiono più indeterminati di contorni, meno compatti e meno ricchi di cellule d'infiltrazione. Il derma che ricopre il tumoretto appare normale, tranne che per una lieve infiltrazione perivasale: così l'epidermide che non mostra tracce di infiltrazione leucocitaria, nè fatti di spongiosi, di vescivolazione, di iperacantosi, paracheratosi od ipercheratosi. Leggera infiltrazione parvicellulare trovasi attorno agli organi ghiandolari.

A *forte ingrandimento* si vede una struttura fibroangiomatosa cioè i lobi del tumoretto si mostrano come masse di fibroblasti a fasci variamente diretti e che circoscrivono spazi rotondi, ovali, cilindrici rivestiti da endotelio e pieni di sangue. La parte centrale dei tumoretti è più compatta, prevale cioè l'elemento connettivo sull'elemento vascolare. Il tessuto connettivo dirada man mano di densità verso la periferia, dove i vasi sono più ampi fino a costituire lacune.

Fra i fibroblasti incontransi cellule fisse connettivali estremamente polimorfe, mastzellen, plasmacellule, linfociti e pochissimi polinucleari. I linfociti e le plasmacellule sono per lo più aggruppati in serie o in nidi attorno ai vasi sanguigni; le plasmacellule hanno un nucleo chiaro ed un protoplasma fortemente basofilo. Trovansi anche masse di pigmento giallo nelle parti più profonde del tumoretto.

Manca l'elastico là dove si è costituita la massa neoformativa: e detto tessuto si vede scomparire mano a mano che la massa neoplastica si forma e si addensa. Nelle parti dove il processo invade, dove cioè si sorprende nelle prime fasi di sviluppo, lo si trova sistematizzato attorno ai vasi che si dilatano e proliferano.

Nessun parassita o microbio fu possibile dimostrare colla fucsina carbolica, col violetto genziana Gram, col Giemsa, col Romanowsky.

Il tumoretto nel suo assieme ricorda assai la struttura del sarcoma telengetasico emorragico del Kaposi, ed il pseudo-botriomicoma.

Il caso può riassumersi così:

In ragazzo tredicenne si sviluppò in pochi mesi una malattia febbrile rappresentata essenzialmente da imponente poliadenia, da epato e splenomegalia, da leggera polinucleosi, da tumoretti emisferici duro-elastici di colore rosso-vinoso sul tronco ed alla faccia e da vegetazioni papillomatose fungose ulcerose della mucosa boccale. La malattia guarì in pochi mesi col liquore arsenicale del Fowler.



I tumori cutanei mostravano fondamentalmente una struttura fibro-angiomatosa e però non mancavano in essi fatti di indole infiammatoria evidente.

Questo quadro morboso specialmente per lo stato generale di anemia e febbre, per l'abbattimento del soggetto, per le lesioni ghiandolari e boccali, per le emorragie sottocongiuntivale faceva sospettare anzitutto la *mielosi* e la *linfadenosi acuta*; certo non confortava tale sospetto la condizione del sangue che non mostrò mai segni di linfocitosi tipica od atipica e di mielocitosi. Ora senza nasconderci che la letteratura registra appunto casi di mielosi e linfadenosi con aleucemia, dobbiamo ritenere che questa condizione aleucemica rappresentava veramente una grave lacuna per concretare affermativamente tale diagnosi: e mancavano del resto quelle emorragie cutanee che caratterizzano per lo più tale forma morbosa; le gengive ed il palato poi mostravano realmente alterazioni neoformative: i tumoretti cutanei non avevano affatto struttura meiloide o linfoide. Contrastò infine la guarigione completa del soggetto in quanto dette forme acute paiono comportare un esito letale (Morawitz).

Analoghe considerazioni si possono ripetere per le mielosi e linfosi croniche leucemiche, subleucemiche ed aleucemiche (pseudo-leucemia genuina). Nelle mielosi croniche, come è noto, si hanno oltre le emorragie, noduli bluastri di vario volume (Bruusgaard, Rolleston e Fox) aventi la struttura di mieloma. Nelle linfosi si distinguono lesioni di carattere volgare dette leucemidi (Audry) eritematiche, urticariche, papulose, vescicolari eczematoze od erpetiformi, bollose aventi talora struttura infiammatoria volgare talaltra linfoide; e lesioni strettamente specifiche (che io denominai (1910) *linfodermie* e *mielodermie*) a carattere di infiltrati superficiali pianeggianti a placche più o meno estese, perfino generalizzate a superficie umida o secca desquamante, o a carattere di nodi: soltanto questi ultimi interessano da vicino il mio caso; eccone quindi alcuni dettagli:

Le papule e nodi nelle linfosi croniche variano di volume da un seme di canape ad una arancia (Nanta), hanno consistenza elastica, son di colorito roseo, rosso-violaceo, talora giallo-bruni simili a lepromi (Arndt, Scholtz), hanno superficie regolare o bernoccoluta (Dickinson), sono per lo più simmetrici, preferiscono la faccia, sono disseminati o confluenti fino a costituire speciali figure moniliformi o cirrinate; di rado ulcerano. Detti nodi durano a lungo inalterati oppure scompaiono spontaneamente o sotto processi intercorrenti generali febbrili, lasciando dietro sè la pelle anormale od atrofica e pigmentata. Possono giovare dei raggi X e dell'arsenico, ma recidivano facilmente, siccome appartenenti a malattie che comportano prognosi infausta *quoad vitam*.

Anatomicamente queste masse possono interessare qualsiasi parte del derma e lo stesso ipoderma: si mostrano costituite di uno stroma di sostegno a carattere reticolare o del tutto analogo a quello del tessuto linfoide normale, o atipico, entro al quale si hanno cellule che rispondono ai due tipi fondamentali delle cellule del tessuto linfoide cioè linfociti e cellule di aspetto epitelioidi, in una infinita varietà di forme atipiche. Alcuni osservatori hanno notate anche plasmacellule, mastzellen ed eosinofili. I vasi sanguigni hanno pareti variamente alterate ed infiltrate di linfociti.



Evidentemente il mio caso non aveva dal lato strutturale alcun rapporto di somiglianza con queste forme.

Le linfosi possono accompagnarsi anche a lesioni delle mucose o nel senso di pure emorragie, o di fatti infiammatori acuti come turgore e vescicolazine, ed infine d'infiltrazioni diffuse o a focolai (papule lenticolari o noduli-Scholtz e Doebel) di struttura linfoide: conseguono facilmente a queste lesioni delle forme necrotiche ulcerose.

Nel mio caso eravi come si è rilevato tanto un turgore diffuso quanto piastre lenticolari di infiltrazione con vegetazioni in parte necrotizzate sulle gengive, ma non potè essere fatto l'esame istologico del tessuto, per reciso rifiuto alla biopsia da parte del paziente.

Escluse così anche le mielosi e linfoci croniche si apriva davanti al mio caso un altro campo vastissimo, quello degli *stati pseudoleucemici*, che hanno una figura clinica rappresentata dal tripode sintomatico — ipertrofia di linfoglandule, di milza e di fegato — ed una struttura granulomatosa: esse sono designate coi nomi di linfogranulomatosi o granulosi del Näegeli, di pseudoleucemia dell'Hodgkin-Sternberg, di polilinfomatosi del Banti e possono accompagnarsi a forme cutanee.

Il Banti così si esprime nel suo Trattato. « Le linfomatosi tanto per i sintomi, quanto per le lesioni anatomiche macroscopiche somigliano talora fino all'identità alle linfadenie aleucemiche.... Le polilinfomatosi comprendono varie forme morbose tra loro differenti per eziologia e natura, ciò nondimeno differiscono tanto poco per la sintomatologia e per l'anatomia patologica macroscopica da poterle riunire in una descrizione unica ».

L'autore quindi traccia un breve quadro clinico che ha queste linee principali: « stato febbrile di vario tipo, continuo, intermittente, irregolare, ricorrente, partecipazione al processo delle linfoglandule e della milza soprattutto, ma anche di altri organi come fegato, rene, polmoni, midollo osseo ecc. Emorragie della pelle e delle mucose. La formula emoleucocitaria normale, o se anormale manca lo stato leucemico assoluto (sublinfemico) e vi può essere invece una polinucleosi neutrofila più o meno intensa, od eosinofila, ed anche leucopenia; stato di anemia o cloroanemia, condizioni ematiche che non paiono avere alcun rapporto colla differente natura dei polilinfomi ».

Le lesioni istologiche differiscono molto nei vari casi e su tale differenza si basa in gran parte la classificazione delle polilinfomatosi.

Egli poi dà effettivamente una classificazione mista eziologico-morfologico-istologica, che appare naturalmente artificiosa, ma che può servire come orientamento: *a)* le polilinfomatosi infettive, suddivise in tubercolari e sifilitiche, avendo le prime come caratteristica una struttura tubercoloide caseosa o fibroepitelioide distinte o variamente associate nello stesso organo o in organi diversi; e le seconde invece fatti di vascolite e di sclerosi dei fasci connettivali e infiltrazione di cellule plasmatiche, di fibroblasti, di cellule giganti; anche queste però possono mostrare una struttura fibroepitelioide; *b)* le polilinfomatosi neoplastiche formate da neoplasie appartenenti alla famiglia dei sarcomi (?); le specie più ordinarie sono le globocellulari e le fusocellulari. Si possono osservare anche delle forme le quali nella loro tessitura ricordano assai da vicino le linfadenie, nè è sempre possibile il dif-



ferenziarle per i soli caratteri morfologici; c) *la polilinfomatosi fibroepitelioidi di Sternberg*, che è il granuloma maligno di Hodgkin, molto simile alla forma fibroepiteliale tubercolare e male differenziabile da questa tanto da doverla ritenere una unica entità morbosa sebbene modificata. Fraenkel e Much, Stricker e Löwenstein, Lichtenstern, Meyer, Dietrich, Grosz, Hecht, Nobl, Heuch, Schaeffer, Banting e Jates, Billings e Rosenow, de Nigri e Miremet, Cignozzi, Sbisà, Jamasaki, Schur ed altri ritennero che si dovesse ritenere detto granuloma maligno come forma tubercolare, e però altri come Verploegh, Kehrer ed Hoogenuyse, Schershewski, ecc., lo attribuirono ad altri microorganismi non escluso il *treponema pallidum* (Hirschfeld, Procher e White, Nanta). Ora istologicamente si può avere in queste forme oltre un aspetto epiteliale o fibroepiteliale anche un aspetto fibroso o neoplastiforme sarcomatoso a seconda del prevalere dei vari elementi costitutivi. Esiste un reticolo linfoide dovuto al connettivo preesistente fatto di fibre collagene e precollagene colorabili col metodo Biescholski (Arndt, Martelli) entro il quale si trova una varietà infinita di cellule connettivali, linfociti, linfoblasti, plasmacellule piccole, fibroblasti, cellule epitelioidi, una cellula polinucleata speciale detta di Sternberg, leucociti polinucleari neutrofili ed eosinofili: infine sonvi alterazioni vasali. Il sangue o è normale o presenta una polinucleosi neutrofila ed anche eosinofila o linfocitopenia.

Ma non intendo dilungarmi oltre, dirò soltanto che oggi si può ritenere (Martelli) che queste granulosi di figura clinica pseudoleucemica sieno reazioni granulomatose sistematizzate del tessuto linfoide dell'organismo e del connettivo in genere, dovute al bacillo della tubercolosi, al *treponema pallidum* (Verrotti), e forse ad altri microorganismi non ancora definiti. Tali reazioni appaiono diverse da caso a caso, in quanto talora conservano gli attributi più propri di forme granulomatose tubercolari e sifilitiche; tal'altra se ne allontanano assumendo il tipo di Hodgkin o altri tipi ancora, con tale atipia cellulare e stromatica da rivelarsi come sarcomi fuso o gigantocellulare non differenziabili dal vero tessuto sarcomatoso (Martelli). Il che accade da altra parte anche nelle forme di granulosi localizzate.

Quanto alle manifestazioni cutanee che accompagnano questi stati morbosi debbo ricordare che nelle granulosi infettive ad eziologia tubercolare netta (Grosz, Kreibich, Bloch, Bosellini, Brunsgaard, Werther ecc.) si possono avere queste varietà di manifestazioni cutanee:

a) forme reattive infiammatorie volgari per lo più pruriginose cioè urticaria, papule pruriginose, eritemi, edemi, vescicole, pigmentazioni talora molto accentuate, emorragie più rade che nelle forme linfadeniche (Arndt) tutte simili ai sopramentovati leucemidi dell'Audry.

b) forme specifiche a struttura anatomica granulomatosa di tipo eritrodermico sfogliativo a chiazze più o meno estese, più o meno ispessite (lichenificazione), talora generalizzate da ricordare una dermite sfogliativa o una pitiriasi rubra (Hebra); o di tipo papuloso talora sifiloide o lichenoidi; o di tipo di nodi di aspetto leproso o sifiloide immersi nella pelle o procidenti, avente colore rosso, rosso-giallastro o rosso-bluastrò, consistenza molle, superficie integra od erosa umida. Possono conseguire a queste lesioni pigmentazioni ed atrofie. Tutte queste manifestazioni possono trovarsi variamente associate nello stesso soggetto.



Simili alterazioni cutanee si hanno anche in quei casi di granulosi nei quali non fu dimostrato un agente causale (Peter, Buscke, Riehl, Migliorini, Hecht ecc.) e nei casi descritti di morbo di Hodgkin (Aldenson, White-Bowen, Nobl, Hoffmann, Bloch, Königstein, Jamasaki, Bruusgaard ecc.; questi ultimi descrissero forme bollose sopra nodi). Anche la linfo-sarcomatosi può accompagnarsi a forme eritrodermiche liscia o in desquamazione, a forme papulose lichenoidi, a forme nodose di vario volume talora con aggruppamenti speciali e infine a chiazze pigmentarie.

Ora il mio caso, la cui eziologia rimase del tutto ignota, dovrebbe porsi a cagione della struttura anatomica dei noduli cutanei, nel novero di queste pseudo-leucemie granulomato-se atipiche sarcomatose (secondo gruppo del Banti): la stessa figura clinica nel suo complesso potrebbe acconsentire a tale assimilazione, se pensiamo che il soggetto sarebbe con molta probabilità venuto a morte, come è rivelato dalla storia, se non fosse intervenuta la cura arsenicale, che rivelò la benignità e possibilità della guarigione (ritenuta finora possibile soltanto per le forme sifilitiche tipiche) escludendo così una vera linfo-sarcomatosi aleucemica. Così è che noi restiamo di fronte ad una granulosa sarcoidea a figura clinica pseudo-leucemica benigna guaribile coll'arsenico, che pare corrispondere a rari casi di sarcoidi del secondo tipo della sarcomatosi del Kaposi, casi che probabilmente sono un tutt'uno cogli altri dello stesso gruppo che pure non accompagnandosi a lesioni viscerali, hanno struttura analoga e sono guaribili perfettamente coll'arsenico somministrato nelle forme consuete.

\* \* \*

Ma ora mi sia acconsentito di prospettare dei sarcoidi questa interpretazione che va al di là dell'interesse dermatologico puro e che serve a dar luce ad un capitolo molto importante della patologia umana.

Il Kaposi, come si è detto, riunì sotto il nome di sarcoidi diverse sindromi nosologiche ben individuate, perchè avevano di comune l'apparenza morfologica di sarcomi e la struttura sarcoidea. Il Kaposi aveva poi anche sospettata di queste sindromi una causa unica.

L'analisi clinica ed anatomica più profonda fatta in questi ultimi anni ha ancora più definita la loro figura, e però nella sintesi che ne è seguita non è venuta meno come ho detto da principio, l'opportunità di ravvicinamento di dette sindromi.

E valga il vero.

Dal punto di vista dermatologico morfologico si vede infatti che queste varie sindromi possono presentare oltre i tumori sarcoidei altre manifestazioni cutanee che sono simili per tutte. Le linfo-dermie leucemiche ed aleucemiche, le linfo-dermie granulomato-se, le linfo-sarcomatosi sistematizzate, la micosi fungoide possono mostrare volta a volta manifestazioni che comprendono quasi intera la morfologia dermatologica. Quanto poi alla struttura (a parte le alterazioni epidermiche che appaiono accessorie) tutte queste sindromi presentano infiltrazione sierosa e leucocitaria dermica, poi accumuli di cellule linfoidei, di cellule fisse connettivali polimorfe, epitelioidi giganti a nucleo polilobato, di plasmacellule, di mastzellen associate e variamente prevalenti entro uno stroma connettivale in parte precostituito,



in parte neocostituito a seconda delle attività in cui si vengono a trovare le cellule connettive stesse. I vasi sanguigni e linfatici pure partecipano al processo con dilatazione, con stenosi o con neoformazioni proliferative o con fatti degenerativi. Le alterazioni infiammatorie volgari e le neoformative possono alternarsi od essere sovrapposte nello stesso campo morboso. Certo vi è per ogni sindrome, nel tipo fondamentale, una struttura abbastanza ben definita da poter essere sufficiente per una diagnosi, ma sono ben numerose anche per ciascuna di esse; sono le forme di passaggio, sì che ad es. la linfodermia leucemica ed aleucemica può essere rappresentata da una forma linfoide pura tipica come da una serie di forme atipiche fino alle sarcoidee, e la linfodermia granulomatosa tubercolare può essere rappresentata da una struttura tubercoloide classica come da forme linfoidi tipiche. Queste identità morfologica e strutturale di manifestazioni cutanee, io rilevai già nel 1910 in un lavoro dal titolo «Linfodermie e micosi fungoide», deducendone un suffragio alla teoria infettiva infiammatoria delle linfadenie leucemiche ed aleucemiche.

La dermatologia così portava un valido contributo alla unificazione di queste forme prospettata da patologici ed internisti; nel senso cioè, che agenti infettanti fossero autori di queste reazioni estendentisi dalla pura iperplasia linfatica connettiva a forme infiammatorie genuine ed a forme sarcoidee, che potevano interessare solo la pelle o anche l'apparato linfoemopoietico (dove il quadro linfadenico, con o senza modificazioni di formula ematica) e infine altri organi del corpo.

Tubercolosi e sifilide ci offrono esempio indubbio di tali attività morbigene, ma è molto probabile che anche altri agenti infettanti sieno capaci di provocare queste reazioni, come fanno sospettare le molte ricerche parassitologiche fatte in questi ultimi anni (cfr. Martelli).

Per rimanere nel campo della tubercolosi e della sifilide, noi constatiamo oggi quale infinita varietà di stati morbosi esse possono indurre nell'organismo e nella pelle, dalle manifestazioni infiammatorie classiche note loro pertinenti alle manifestazioni linfadeniche, e sarcoidee. E gli uni e gli altri possono apparire con carattere di localizzazione e di circoscrizione, o di sistematizzazione e di generalizzazione.

Alle ricerche eziologiche spetta pertanto il fissare le entità morbose di fronte a queste sindromi anatomocliniche comuni!

#### BIBLIOGRAFIA.

- ALDERSON. «The Journal of. cut. dis.», 1917.  
 ARNDT. «Dermatologische Zeitschrift Erg.», 1911.  
 ARNDT. «Virchow's Archiv», 1912.  
 ARNDT. «Journal of the Amer. med. assoc.», 1914.  
 AUDRY. «Annales de Dermat.», 1902.  
 BANTI. «Anatomia patologica», Società edit. libr. milanese, 1907.  
 BANTING, JATES (cit. da Verploegh ecc.).  
 BILBINGS, ROSENOW (cit. da Verploegh ecc.).  
 BLOCH. «Archiv. f. Dermat. u. S.», 1907.  
 BOECK. «Journal of. cut. and gen-urin. dis.», 1899.  
 IDEM. «Festschrift zu Ehren von Moriz Kaposi», 1900.  
 IDEM. «Archiv. f. Dermat. u. S.», 1905.



- BOSELLINI. *Tuberculosis cutanea eritrodermica desquamativa generale* « Policlinico », 1910.  
 BOSELLINI. *Linfodermie e micosi fungoide*. « Bullettino scienze mediche », Bologna, 1910.  
 BRUUSGAARD. « Archiv. f. Dermat. u. S. », 1908.  
 IDEM. « Società scandinava di dermat. », 1910.  
 IDEM. « Archiv. f. Dermat. u. S. », 1911.  
 BUSCHKE. « Deutsch. mediz. Woch. », 1902.  
 CIGNOZZI. « Riforma medica », 1906.  
 DARIER et ROUSSY. « Ann. de Dermat. », 1904. « Archives de médec. exper. », 1906.  
 DICKINSON. « Clinical Transactions » London, 1901.  
 DIETRICH. « Deutsch. mediz. Woch. », 1908.  
 FENDT. « Archiv. f. D. u. S. », 1900, Bd. 53.  
 FAENKEL e MUCH. « Munch. mediz. Woch. », 1893.  
 GROSZ. « Ziegler's Beiträge », 1906.  
 HECHT. « Archiv. f. Dermat. u. S. », 1909.  
 HEUCH. « Archiv. f. Dermat. u. S. », 1912.  
 HIRSCHFELD. « Berliner Klin. Woch. », 1908.  
 HOFFMANN. « Deutsche mediz. Woch. », 1915.  
 KAPOSI. « Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten ». IV u. V Auflage, 1893-1899.  
 KÖBNER. « Berl. Klin. Woch. », 1883.  
 KREIBICH. « Archiv. f. Dermat. », 1908.  
 LANGENBUCH. « Deutsche med. Woch. », 1890.  
 LICHTENSTEIN. « Virchow's Archiv. », 1910.  
 MEYER. « Frankf. Ztschr. f. Path. », Bd. 8.  
 MIGLIORINI. « Giornale italiano della M. V. e P. », 1907.  
 MARTELLI. *Le malattie del sangue e degli organi emopoietici*. Unione ed. torinese, 1913.  
 MARZIANI. « Giornale Italiano M. V. e P. », 1914.  
 NAEGELI. Lipsia, 1912.  
 NANTA. « Etude des lympho- et des myélodermies », Paris, Berthier, 1912.  
 IDEM. « Presse médicale », 1913.  
 IDEM. « Annales de Dermat. », 1914.  
 IDEM. « Annales de Dermat. », 1914-15.  
 NOBL. « Archiv. f. Dermat. », 1911.  
 PETER. « Dermat. Zeitsch. », 1894.  
 POLLAND. « Archiv. f. D. u. S. », 1910.  
 IDEM. « Archiv. f. D. u. S. », 1914.  
 POSPELOF. « Archiv. f. D. u. S. », Bd. 34.  
 PROSCHER. « Münch. mediz. Woch. », 1907.  
 RIEHL. « Verh. d. Wien. dermat. Ges. », 1908.  
 ROLLESTON e FOX. « British Journal of Dermatology », 1909.  
 SBISÀ. « Il Morgagni », 1907.  
 SCHAEFFER. « Berlin. klin. Woch. », 1914.  
 SCHERHEWSKI (cit. da HIRSCHFELD).  
 SCHOLTZ e DOEBEL. « Archiv. f. Dermat. u. Syph. » 1908..  
 SCHUR. « Wiener klin. Woch. », 1905.  
 SPIEGLER. « Archiv. f. Dermat. n. Syph. », Bd. 27.  
 C. STERNBERG. « Ztschr. f. Heilk. », 1898, Bd. 19.  
 STICKER e LÖURENSTEIN. « Deutsch. med. Woch. », 1910.  
 SUTTON. « Dermat. Woch. », 1914.  
 TANDLER. « Archiv. f. D. u. S. », Bd. 41.  
 TOUTON. « Münch. med. Woch. », 1893,  
 VERPLOEGH-KEHRER-HOOGENUYSE. « Münch. mediz. Woch. », 1914.  
 VERROTTI. « Giornale intern. delle Sc. Med. », 1905.  
 VIGNOLO-LUTATI. « Giornale italiano delle Malattie v. e d. P. », 1916.  
 WERTHER. « Dermat. Zeitschr », 1914.  
 WHITE. « Boston dermat. Soc. », 1910.  
 K. ZIEGLER. « Berlin. klin. Woch. », 1911, n. 43.



## III.

R. ISTITUTO DERMATOLOGICO « CARLO ALBERTO »  
(TORINO)

## Sopra due nuove osservazioni di sporotricosi

**Dactilite sporotricosica - Sporotricosi verrucosa e gommosa dell'avambraccio e della mano**

per il prof. CARLO VIGNOLO-LUTATI  
medico primario e libero docente di clinica dermosifilopatica.

La *Sporotricosi* è tuttora in Italia una malattia di rara osservazione. Il primo caso da me raccolto e comunicato alla Società dermatologica italiana nel dicembre 1910, riguardava un'ortolana di 61 anno, nella quale le lesioni sporotricosiche avevano sede, sotto forma gommosa, sulla superficie interna del braccio destro e sotto forma di chiazze tricotitoidi e verrucose sulla superficie dorsale delle mani. (*Gazzetta medica italiana*, nn. 10 e 11, 1911, e fig. 70 a pag. 308 del trattato *Les Sporotrichoses* di De Beurmann e Gougerot, Paris, 1912, Edit. Felix Alcan). In un secondo caso da me osservato e riferito al Congresso dermatologico internazionale di Roma nel 1912 si trattava di una donna di 60 anni, nella quale la sporotricosi si era sviluppata lentamente nel corso di 5 anni in seguito ad una graffiatura prodottasi col coperchio di una scatola di tonno sulla regione dorsale della mano destra, assumendo la forma di rilevatezze nodulari, che si erano disposte in modo da costituire nel loro complesso una chiazza irregolarmente rotondeggiante. Ed un terzo caso, da me pure comunicato allo stesso Congresso di Roma, riguardava una cenciaiuola di 49 anni, nella quale da circa due mesi si era manifestata una sporotricosi nodulo-gommosa sui due avambracci.

Nella relazione, che ero stato incaricato di fare nel 1912 sulla Sporotricosi al VII Congresso internazionale di dermatologia, io accennai pure ad una osservazione pubblicata dal Carruccio nel 1911 e riguardante una donna di 32 anni con gomme sporotricosiche sulla guancia destra e sulle due coscie; ad una di Curcio pure pubblicata nel 1911 nel *Policlinico* e nella quale, oltre a lesioni derma-epidermiche pitiriasiformi, erano pure descritte localizzazioni gommosi ipodermiche, muscolari, osteoperiostee ed osteoarticolari; ed infine ad un caso di Sprecher (*Gazzetta medica degli Ospedali*, 1911) caratterizzato da lesioni dermiche ed ipodermiche e da linfangioiti aventi sede nell'avambraccio ed alla coscia destra ed al piede sinistro in una donna di 65 anni.



Dopo quella mia relazione, per quanto mi consta, due osservazioni soltanto si sarebbero aggiunte alla scarsa casuistica italiana, l'una raccolta dal D'Agata nel 1912 e riguardante un caso di osteo-periostite del mascellare superiore e l'altra descritta dal Segré nel 1914 e nella quale si trattava di una sporotricosi verrucosa della regione dorsale della mano destra (*Giornale italiano delle malattie della pelle*, fascicolo VI, anno XLIX) (1).

Possono per altro essere qui ricordati gli studi sperimentali fatti dal Basile (*Sulla sporotricosi sperimentale con particolare riguardo all'otorinolaringologia* - « Annali di clinica medica », vol VI, n. 29); dal Bolognesi (*Sporotricosi articolare sperimentale* - « Pathologica, 1915) e dal D'Agata (*Contributo sperimentale allo studio della infezione sporotricosica* - Accademia Medico-fisica fiorentina, 27 maggio 1915 - « Lo Sperimentale », fascicolo IV, 1915 — *Sporotricosi ossea* - « Il Policlinico », Sezione chirurgica, 1916).

Dalle osservazioni cliniche e sperimentali fino ad oggi raccolte nella letteratura è lecito pertanto porre vicino alla *sporotricosi cutanea* una *sporotricosi*, per così dire, *extracutanea*, che può cioè interessare tutte le più diverse parti dell'organismo, come le mucose, i muscoli, le ossa, le articolazioni, l'occhio, i visceri (testicoli, rene, polmoni, ecc.). La sporotricosi ha perciò una sintomatologia clinica polimorfa ed il suo *polimorfismo* non riguarda soltanto i caratteri morfologici delle sue espressioni cutanee (*polimorfismo evolutivo e regressivo*), ma eziandio la sede topografica diversa delle manifestazioni (*polimorfismo topografico*) che possono talora generalizzarsi a diversi organi (sporotricosi miste cutanee ed extracutanee, febbrili, gravi, cachetizzanti, mortali).

Lo studio e la ricerca sistematica della sporotricosi ha portato come conseguenza, attraverso a fenomenologie uguali più specialmente accennanti alla sifilide ed alla tubercolosi, a distinguere diagnosi etiologicamente differenti, molto contribuendo così a riordinare l'antico gruppo delle *blastomicosi*, il più confuso della patologia micotica (Blastomicosi - Sporotricosi e rapporti con processi affini — Vignolo-Lutati — Atti del VII Congresso internazionale di dermatologia - Roma, 1912). Ricercando infatti la sporotricosi Gougerot e Caraven avrebbero individualizzato l'*emisporosi* dovuta all'*Hemispora stellata* (*osteite primitiva della tibia* di Gougerot e Caraven, *emisporosi cutanea gommosa cervico-facciale* di Auvray e Bidot, *emisporosi gommosa della verga* descritta da De Beurmann, Clair e Gougerot), e il Radaeli nella XII riunione della Società dermatologica italiana presentò un caso di micosi del piede con alterazioni cutanee ed ossee, che, pur essendo propenso ad avvicinare all'osservazione di Gougerot e Caraven, riconobbe poi dovuta al *monosporium apiospermum*. E così pure ricercando la sporotricosi vennero scoperte nuove *discomicosi* (discomicosi di Ravaut e Pinoy da *dyscomyces Thibiergi*, discomicosi di Carougeau e Gougerot da *discomyces Carougei*), e Balzer, Burnier e Gougerot trovarono un caso di *parendomicosi gommosa* (da *parendomyces Bal-*

(1) Dopo la compilazione di questo mio lavoro nel *Giornale italiano delle malattie della pelle* (fascicolo III, 1918) Stanziale ha pubblicato un caso di *sporotricosi nodulare della lamina interna del prepuzio* osservato in un uomo di 46 anni.



zeri), e Bruno Bloch individualizzò nel 1911 la *cladiosi* (dovuta a un parassita chiamato da Matruchot: *Mastigocladium Blochi*), e Potron e Noisette riuscirono a rivelare l'*acremomiosi* (dovuta all'*Acremomyium Potroni* descritto da Vuillemin) ed io riferii nel 1913 nell'« Archiv für Dermatologie und Syphilis » sopra una nuova micosi, l'*Acauliosi*, determinata da un fungo denominato da Matruchot: *Acaulium Vignolo-Lutati-Matruchot*.

Ma non è scopo di questo mio lavoro il trattare dello stato attuale della *questione delle micosi*, che è stato del resto già ampiamente svolto anche dallo stesso De Beurmann nel Congresso dermatologico internazionale di Roma nel 1912 e che ha formato anche nel 1914 l'oggetto di un elaborato studio del Cavnagnis (*Le micosi parassitarie cutanee* - Tesi di libera docenza. Tip. Panfilo Castaldi, Feltre, 1914).

Se per altro l'esistenza della sporotricosi è stata affermata oggi *in quasi tutti i paesi del mondo* ed il suo studio è ora talmente classico, come diceva De Beurmann già nel 1909, che a Parigi « les cas typiques passent pour des banalités, qui ne meritent plus d'être rapportées en détail », v'è tuttavia ancora chi la ritiene più rara di quello che realmente non sia. Potendo, d'altronde, attraverso a caratteri anatomo-patologici e clinici comuni, le diverse micosi imitarsi tra loro e simulare le varie infezioni batteriche (sifilide, tubercolosi, ecc.), tanto più si impone in ogni caso la necessità di servirsi di tutti i mezzi di indagine, dei quali la scienza moderna dispone, per gli opportuni orientamenti differenziali. E le due osservazioni, che mi accingo a riferire, dimostrano appunto come il chirurgo sia ancora troppo spesso indotto dalle parvenze cliniche ad accettare la diagnosi di tubercolosi ed a proporre di conseguenza interventi, che potrebbero essere evitati, se fosse non soltanto ricercata più sistematicamente la sifilide (*Intorno ad alcune manifestazioni di sifilide ereditaria tardiva simulanti la tubercolosi* - Vignolo-Lutati - « Il Morgagni », parte I, n. 6, 1917), ma anche se fosse presa costantemente in maggiore considerazione l'eventualità della sporotricosi.

OSSERVAZIONE I. — Riguardava un uomo di 43 anni, di professione fruttivendolo: ammogliato da 12 anni con donna di aspetto robusto, dalla quale aveva avuto tre figli sviluppati regolarmente. Fino a tre anni prima non ricordava di avere mai avuto alcuna malattia di qualche importanza. Nell'ottobre 1914, senza una causa apprezzabile, incominciò a notare una tumefazione indolente nel dito indice della mano sinistra, più specialmente accentuata in corrispondenza della 1<sup>a</sup> falange. In principio non volle dare alcun peso alla lesione, ma nel volgere di un anno, essendo la tumefazione progressivamente aumentata, pur rimanendo indolente, l'ammalato si presentò all'ambulatorio chirurgico di un Ospedale, nel quale fu subito trattenuto, e, posta la diagnosi di tubercolosi, fu inciso e raschiato ripetute volte in alcuni punti, che avevano accennato in momenti diversi a rammollirsi. La lesione però anzichè ridursi assunse a poco a poco nelle regioni operate l'aspetto di ulcerazioni a bordi sinuosi, mollicci, a fondo torpido, ostinatamente ribelli alle medicazioni più svariate, tantochè, essendo stato infine il chirurgo indotto a proporre senz'altro l'amputazione totale del dito, l'ammalato, preferendo procrastinare questa grave determinazione, si sarebbe deciso a lasciare l'Ospedale. E trascorso ancora qualche tempo nella vana attesa di un miglioramento, veniva quindi indirizzato all'ambulatorio dell'Istituto, da me diretto, nelle seguenti condizioni: Il dito indice della mano sinistra (fig. 1) era di un volume doppio del nor-



Prof. C. VIGNOLO-LUTATI: *Sopra due nuove osservazioni di sporotricosi.*



Fig. 1.



Fig. 2.



Fig. 3.

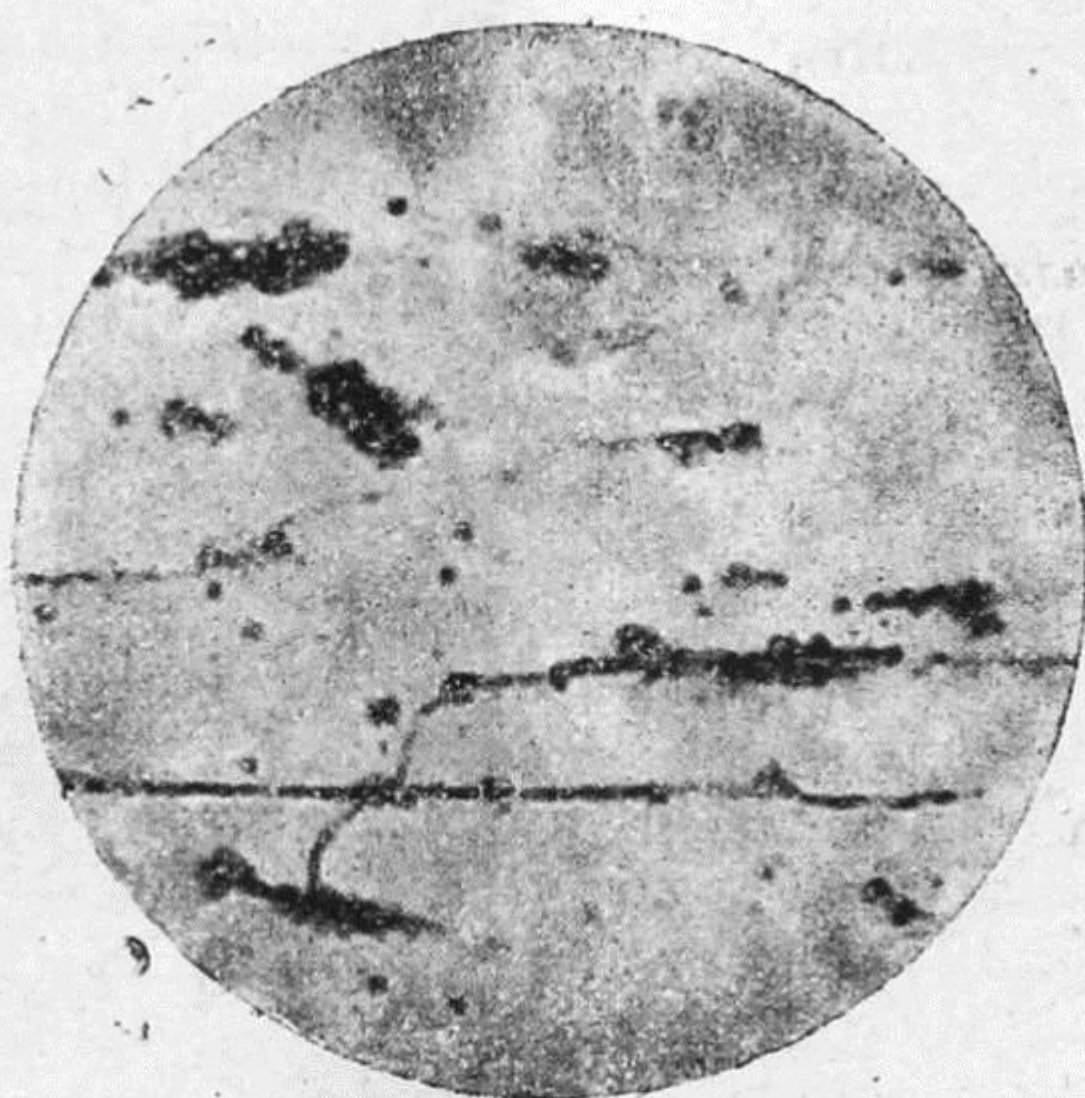


Fig. 4.



Fig. 5.



male, di colorito bianco bluastrò nelle zone cutanee integre e di una consistenza complessivamente pastosa, indolente spontaneamente e alla pressione e presentava, oltre a tre piccole ulcerazioni rotondeggianti crateriformi sulla superficie dorsale della 1<sup>a</sup> falange, un'ulcerazione molto più grande, a margini tortuosi poco infiltrati e a fondo irregolare giallastro, disposta sulla regione dorsale della falangina e della falangetta, e verso la linea articolare metacarpo-falangea, sempre sulla regione dorsale, si notavano due rilevatezze leggermente emisferiche anch'esse indolenti ed un po' fluttuanti. Colla *radioscopia* le *diafisi* della prima e della seconda falange non dimostravano contorni netti, normali. Indipendentemente dal carattere clinico delle lesioni, non avendo potuto colle opportune indagini trovare appoggi validi per pensare alla tubercolosi o alla sifilide (*Dactilite sifilitica* - Vignolo-Lutati - « Il Morgagni », parte I, n. 6, 1916), ritenni necessario ricercare la *sporotricosi*. Ed ebbi difatti conferma di quest'ultima ipotesi diagnostica dalla cultura ottenuta (fig. 2), disseminando alcuni tubi di agar glucosato (formula di Sabouraud) con liquido sieropurulento raccolto da una piccola apertura praticata in una delle due rilevatezze fluttuanti sopra accennate. Mi parve quindi lecito definire il complesso clinico di queste lesioni col nome di *dactilite sporotricosica*.

Una cura di joduro di potassio rapidamente portata alla dose quotidiana di 4 gr. condusse, nell'ambito di un mese, alla regressione completa delle lesioni stesse.

OSSERVAZIONE II. — Riguardava una donna di 53 anni, nubile, di professione contadina. Nulla di importante nell'anamnestico remoto. Si era presentata all'ambulatorio dell'Istituto dermatologico « Carlo Alberto » per una dermatosi localizzata alla regione dorsale della mano destra, dermatosi che si sarebbe iniziata subdolamente circa un anno prima verso il margine radiale del terzo inferiore dell'avambraccio sotto forma di un arrossamento diffuso, trasformatosi a poco a poco in una tumefazione indolente, molliccia, per la quale l'ammalata era stata ricoverata ed operata in un reparto chirurgico con diagnosi di *ascesso freddo*.

Nel momento del mio primo esame (quattro mesi dopo che era stata operata) sul margine radiale del terzo inferiore dell'avambraccio destro si notava una striscia cicatriziale, che solcava irregolarmente una zona di cute tumida ed arrossata e di consistenza pastosa, ed alle due estremità della striscia cicatriziale corrispondente all'incisione praticata dal chirurgo, si potevano scoprire due tragitti fistolosi, dai quali, premendo in qualsiasi punto della zona tumida, si riusciva a fare uscire un liquido di aspetto filante, pioide. La regione dorsale della mano (fig. 3), fino a livello della prima falange delle dita pollice, indice, medio ed anulare, appariva arrossata e leggermente rigonfia e qua e là desquamante, e in diversi punti spiccavano, su questa superficie arrossata, delle rilevatezze rotondeggianti, verrucoidi, di una grandezza varia da una lentichia ad un pisello: alcune integre, di consistenza pastosa o più o meno molliccia, altre già aperte a forma di piccoli crateri, dai quali usciva un liquido vischioso, filante, giallo-rossastro. Allontanatomi colle opportune indagini anamnestiche e serologiche, riuscite negative, dall'ipotesi diagnostica della sifilide e della tubercolosi, ed avendo su strisci di materiale raccolto direttamente da lesioni chiuse e colorati col bleu di Unna riscontrato, in mezzo a molti polinucleati ed a detriti picnotici di nuclei cellulari ed a globuli rossi metacromatici o basofili ed a residui di fibre elastiche e collagene degenerate, alcuni intrecci di lunghi e grossi filamenti miceliali septati e ramificati con gruppi di spore terminali o disposte a mo' di guaina attorno ai filamenti stessi (fig. 4), mi indussi a praticare col materiale stesso numerosi innesti su tubi di *gelosio glucosato* o maltosato (formula di Sabouraud). Ed avendo in tale modo ottenuto lo sviluppo di caratteristiche culture di *Sporotrichum Beurmanni*, posi la diagnosi di *sporotricosi verrucosa e gommosa dell'avambraccio e della mano*. Questa diagnosi veniva quindi confermata dal successo relativamente rapido di un trattamento jodico intenso (joduro di potassio fino alla dose quotidiana di 5 gr.). In questa malata la *sporoagglutinazione* era prima della cura jodica a  $1/400$ , ed a lesioni guarite si manteneva a  $1/300$ .



## DIAGNOSI DELLA SPOROTRICOSI.

La sintomatologia clinica polimorfa della sporotricosi non può offrire argomento ad una diagnosi sicura. Si deve tuttavia avvicinarsi al sospetto di sporotricosi, procedendo metodicamente per esclusione innanzi tutto nei riguardi della sifilide e della tubercolosi colle opportune indagini anamnestiche, cliniche e siero diagnostiche. La vera certezza diagnostica proviene pertanto solo dalla prova culturale.

Per fare una cultura, il siero-pus, raccolto da *lesioni chiuse*, aspirando con una siringa di Pravaz munita di grosso ago, dopo accurata asepsi della pelle, o da *lesioni aperte* con una pipetta sterilizzata, viene disseminato largamente lungo diversi tubi di *gelosio glucosato* o *maltosato*, cioè sopra i noti terreni proposti da Sabouraud secondo la seguente formola:

Glucosio bruto (di Chanut)	. . . . .	gr.	40
o Maltosio bruto (di Chanut)	. . . . .	»	40
Acqua di fonte non distillata	. . . . .	»	1000
Agar agar (gelosio)	. . . . .	»	18

Questi tubi sono quindi lasciati a temperatura ordinaria in una camera possibilmente riscaldata, dove non si sviluppino vapori antisettici. Le culture si accennano già dal 4° al 12° giorno, ma talora anche più tardi: « Il faut savoir attendre — dice De Beurmann —; les premières cultures poussent en effet plus lentement que les repiquages ». La cultura è caratteristica: nei primi tempi appare come un'area lenticolare biancastra acuminata, circondata da un orlo più scuro molto delicato, a disposizione raggiata: poi a poco a poco si ingrandisce assumendo l'aspetto di circonvoluzioni cerebrali (fig. 5), che, bianche dapprima, diventano col tempo più scure e di colorito bruno-cioccolato o più o meno intensamente nere (fig. 4). Secondo i caratteri culturali furono peraltro distinte quattro varietà di sporotrichi: la varietà  $\alpha$ , che si pigmenta tardi, poco e in modo irregolare, rimanendo bianchi grandi tratti della cultura; la varietà  $\beta$ , che si colora in nero assai lentamente; la varietà  $\gamma$ , che diventa nera rapidamente; la varietà  $\delta$ , che si rivela nera subito dal principio. Per lo più le culture si rivelano già *pure* nel primo tubo; bisogna però servirsi sempre degli stessi mezzi ben determinati (terreni di Sabouraud) se si vuole evitare il *pleomorfismo*. Se per errore di tecnica o per associazione microbica qualche tubo resta inquinato dalla presenza di *cocchi*, si può tentare un *isolamento*, il quale però non riesce che molto difficilmente, perchè la *cultura inquinante* viene per lo più a coprire lo sviluppo più lento dello *sporotrichum*. Nei casi, nei quali esistono *lesioni extracutanee non accessibili per una cultura*, lesioni « non ponctionnables où l'on suppose la sporotrichose », è stato proposto il *metodo sierodiagnostico* di Widal e Abrami, che comprende la *sporo-agglutinazione* e la *reazione di fissazione*.

Widal ed i suoi allievi Abrami, Joltrain, Weill, dimostrarono infatti nel siero degli individui affetti da *sporotricosi in atto*, o *recentemente guariti*, la *proprietà di agglutinare le spore* tratte da culture aventi almeno l'età di



un mese su gelosio glucosato. Una piccola quantità di cultura viene stemperata e diluita in un mortaio, aggiungendo poche gocce di soluzione fisiologica a 7 ‰: questa emulsione viene quindi filtrata su carta Chardin per separare i miceli dalle spore: il filtrato essendo un'emulsione di spore viene verificato al microscopio (forte illuminazione, diaframmando al massimo) per assicurarsi della sua *omogeneità* (mancanza di accollamenti di spore che disturberebbero il giudizio di agglutinazione): si diluisce poi il filtrato stesso, così verificato, col siero del malato in proporzioni successive a  $\frac{1}{10}$ ,  $\frac{1}{30}$ ,  $\frac{1}{50}$ ,  $\frac{1}{100}$ ,  $\frac{1}{200}$ ,  $\frac{1}{300}$ ,  $\frac{1}{400}$ .

La *sporoagglutinazione* è positiva in media alla proporzione di  $\frac{1}{200}$ ,  $\frac{1}{400}$ . Altre micosi possono però dare al siero un potere agglutinativo, ma il tasso dell'agglutinazione è in tal caso più debole: esso è infatti  $\frac{1}{50}$  a  $\frac{1}{150}$  nell'*actinomicosi*,  $\frac{1}{50}$  a  $\frac{1}{100}$  nel mughetto. I risultati ottenuti da Widal e dai suoi allievi furono confermati da Sicard, Descamps, Brodier e Fage; mentre De Beurmann, Gougerot e Vaucher riuscirono a dimostrare in un loro ammalato guarito da 5 anni la scomparsa della sporoagglutinazione, che invece si manteneva ancora a un tasso debole ( $\frac{1}{80}$ - $\frac{1}{100}$ ) in due malati guariti soltanto da un anno; cosicchè parve loro di dedurre che il *potere agglutinativo decresce progressivamente a misura che ci si allontana dal periodo attivo della malattia*. Nella mia 2<sup>a</sup> osservazione sopra riferita la sporoagglutinazione, che prima della cura jodica era a  $\frac{1}{400}$ , a lesioni guarite era discesa a  $\frac{1}{300}$ . De Beurmann, Gougerot e Vaucher fecero peraltro notare come l'agglutinazione in un loro ammalato, guarito di recente, non fosse stata affatto modificata dalla cura jodica, inducendone che il *potere agglutinante non ha rapporti colla regressione o guarigione degli accidenti locali*.

Ma anche la *sporo-agglutinazione* non può essere tuttavia considerata come una prova diagnostica sicura. Il De Beurmann dice infatti: « Pourrait-on si l'on ignorait le passé des malades, faire grâce à ces agglutinations le diagnostic de sporotrichose? On pourrait déjà éliminer la tuberculose, et la syphilis, mais d'autres mycoses, par exemple des actinomycozes guéries (Widal) donnant des agglutinations plus fortes, on pourrait hésiter à conclure un diagnostic de sporotrichose et l'on resterait dans le diagnostic plus général de mycose ancienne. Pourtant il semble que ces agglutinations permettent le diagnostic de sporotrichose, si l'on complète par l'interrogatoire clinique l'indication donnée par la sporo-agglutination ».

La *reazione di fissazione* si fa secondo il metodo di Bordet e Gengou con applicazione analoga a quella della reazione di Wassermann. Per *antigeno* si adopera un'emulsione di *sporotrichum Beurmanni* coltivato su qualsiasi mezzo. Il siero degli sporotricosici fissa il *complemento* di cavia non solamente in presenza di culture di *sporotrichum Beurmanni*, ma anche in presenza di culture di mughetto, di actinomyces e di altre mucedinee. In un malato di Ravaut e Pinoy affetto da *discomicosi* (da *discomyces Thibiergi*) l'*intradermoreazione* fatta a due riprese con emulsione di *sporotrichum Beurmanni* era stata negativa, mentre al contrario la *reazione di fissazione* e la *sporo-agglutinazione* di fronte allo *Sporotrichum* riuscirono costantemente positive.



Un metodo diagnostico di eccezione è l'*inoculazione agli animali* e specialmente al ratto maschio. L'*inoculazione* si fa nel peritoneo e poco dopo compare un'*orchite* caratteristica, nelle lesioni della quale, come dimostrarono De Beurmann e Gougerot, il parassita è assai abbondante e molto facilmente riconoscibile sia coll'esame diretto, sia colla cultura.

La *cutireazione* di Bruno Bloch, la *sottocutireazione* di Pautrier e Lutembacher, l'*intradermoreazione* di De Beurmann e Gougerot possono pure *indicare la diagnosi di Sporotricosi*, ma non affermarla, perchè tali reazioni sporotricosiniche positive si possono pure osservare sopra malati, che abbiano lesioni non sporotricosiche.

I primi tentativi di reazioni sporotricosiniche furono comunicati da De Beurmann e Gougerot nel 1907 alla Società francese di dermatologia e nel 1908 alla Società medica degli Ospedali di Parigi da Sicard e Gougerot. Questi tentativi, che diedero dubbi risultati, erano stati fatti seguendo il metodo della *cutireazione* di Von Pirquet, impiegando cioè filtrati di culture (*exotossine*) e corpi microbici uccisi (*endotossine*).

Bruno Bloch presentò a sua volta il 6 maggio 1909 alla Società di medicina di Bâle un malato affetto da sporotricosi, nel quale aveva ottenuto una *cutireazione sporotricosinica* positiva con una sporotricosina estratta da culture in brodo. Quasi contemporaneamente a Parigi Pautrier e Lutembacher utilizzarono a scopo diagnostico per la sporotricosi la *subcutireazione*, e De Beurmann e Gougerot riferivano le loro ricerche sull'*intradermoreazione*.

La *sporotricosina* di De Beurmann e Gougerot è una miscela di *endotossine* e di *exotossine* ed è di preparazione abbastanza facile. Si prendono culture di *Sporotrichum Beurmanni* su gelosio glucosato, che abbiano circa un mese di età, se ne preleva con un filo di platino per un peso di 50 centigrammi, si pestano per 2' a 3' in un mortaio a secco, poi continuando a pestare nel mortaio si aggiunge a goccia a goccia, con una pipetta, 100 cmc. di una soluzione fisiologica 7.5 % e si ottiene una miscela nerastra omogenea: questa *miscela non filtrata* è forte di un titolo a 500 (475 a 525 spore): diluendola però con 9 parti di siero fisiologico viene portata al titolo di 50: una *miscela* di 1 gr. di cultura in 100 cmc. di siero fisiologico, *filtrata*, dà abitualmente un titolo medio di 50. Il titolo della *miscela filtrata* o *non filtrata* si stabilisce con un *contaglobuli*, ponendo una goccia della miscela stessa sulla lastra graduata, dove col microscopio si fa una media del numero delle spore. La miscela filtrata o non filtrata e titolata col contaglobuli, dopo essere stata bene agitata per una distribuzione omogenea, è posta in diversi tubi all'autoclave a 105°-110° per 10' per ottenere la morte dei corpi microbici (*endotossine*); questa sterilizzazione può essere ripetuta due o tre volte. Dopodichè la *sporotricosina* è pronta per l'*intradermoreazione*: questa si pratica iniettando con una siringa di Pravaz qualche goccia della sporotricosina nello spessore del derma. I *soggetti sani*, scevri di ogni infezione micosica, non reagiscono all'*intradermoreazione sporotricosinica*. I *soggetti sporotricosici con lesioni in atto* hanno una reazione nettamente positiva sotto forma di una piccola nodosità circon-



data da un alone roseo caratteristico. Tale reazione scompare dopo la guarigione assoluta della sporotricosi. I malati, le cui lesioni non sono di natura sporotricosica (affetti da micosi diverse) o i soggetti che non essendo sporotricosici nè micosici sono *micofori* (porteurs de levures dans la gorge) sembra possano reagire all'intradermoreazione sporotricosinica altrettanto vivamente quanto gli sporotricosici. Tali fatti *diminuiscono il valore dell'intradermoreazione*, la quale non può quindi rappresentare un metodo diagnostico sicuro. « *Il faut être prudent dans l'interprétation des intradermoréactions sporotrichosiniques: cette methode est sujette à caution, elle ne saurait jamais donner la certitude que fournit une culture positive* ».

\*\*\*

Lo *Sporotrichum Beurmanni* si trova in natura allo stato di saprofita sui vegetali, come ha dimostrato Gougerot: si sviluppa sui mezzi poveri, come le buccie, le spine: si trova nell'insalata, sulle patate, sui semi di avena, ecc. Queste nozioni sull'*habitat* del fungo e sul suo saprofitismo giovano ad illuminare chiaramente l'*etiopatogenesi della sporotricosi*. Lo *sporotrichum*, infatti, come sperimentalmente può, tolto dalla natura dal suo stato di *saprofitismo innocente* ed innestato negli animali, dimostrarsi *patogeno*, così introdotto nell'organismo umano per mezzo di agenti intermediari varî (residui guasti di vegetali, spine, frutta, farine, semi, mosche, vespe, formiche, ecc.) può o determinare immediatamente la sporotricosi attraverso a lesioni iniziali apprezzabili (*chancre sporotricosique*) o non apprezzabili della cute o delle mucose, ovvero rimanere più o meno a lungo saprofiticamente (sulla mucosa bucco-faringea o gastro-intestinale), trasformandosi poi in secondo tempo i *portatori di sporotrichum* in *sporotricosici*.

La cura specifica della sporotricosi è l'*joduro di potassio* a dose quotidiana di gr. 2 a 4 a 6 secondo la tolleranza individuale. Se la guarigione è per lo più rapida, la cura deve tuttavia prolungarsi ancora qualche tempo (circa un mese) dopo la scomparsa clinica delle manifestazioni, perchè, senza tale precauzione, persistendo lo *stato di sensibilizzazione*, le *recidive* possono verificarsi sempre. La somministrazione dell'*jodio* può farsi secondo i casi per *via gastrica* o per *via rettale* ed anche per *via ipodermica*, ricorrendo a preparati jodici varî. Il trattamento locale con tintura di *jodio* può pure giovare assai per una più pronta risoluzione delle lesioni gommose cutanee, sulle quali si dovrà, in tesi generale, escludere ogni intervento chirurgico. Di fronte, pertanto, alla proposta di un *intervento chirurgico*, l'ipotesi diagnostica della sporotricosi, come appare dalle due osservazioni, che io ho in questa nota raccolte e commentate, deve essere sempre presa nella più attenta considerazione.



# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

FONDATA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

## SOMMARIO:

- I. **T. Pontano.** — *Alcuni criteri di diagnosi dell'ascesso epatico amebico e le indicazioni alla cura medica.* — II. **G. Tizzoni e G. Vernoni.** — *Associazioni batteriche nell'influenza e relativa siero-profilassi.* — III. **E. Mondolfo.** — *Contributo alla conoscenza del pleuro-tifo.* — IV. **G. Pezzi.** — *La malaria nell'ospedale militare « Mantegna » di Milano nell'anno 1918.*

## I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA  
diretto dal prof. V. ASCOLI

### Alcuni criteri di diagnosi dell'ascesso epatico amebico e le indicazioni alla cura medica

per il prof. TOMMASO PONTANO, docente di Patologia, aiuto di Clinica.

..... la diagnosi esatta è la somma necessità della cura. Perfezionare la diagnosi, il cardine fondamentale dei nostri studi, sarà sempre il progresso più utile e dovrebbe essere il progresso più ambito.

(G. BACCELLI. Disc. inaug. 3° congr. med. int., 1890).

#### I progressi nel campo della dissenteria.

Il capitolo delle dissenterie è stato, fino a pochi anni fa, uno degli argomenti trattato con larghezza dagli autori, che si occupano di malattie tropicali, ed ingiustamente trascurato nei libri di patologia comune; eppure la dissenteria, se non costituiva un flagello per i climi temperati, così come per i tropici, tuttavia è stata sempre, in forma sporadica, e, talora di epidemie circoscritte, malattia frequente.

La medesima sorte hanno subito le conoscenze sulle *complicanze della dissenteria*, le quali ancora oggi, a causa dell'oscurità che le ha circondate fino a qualche decennio fa, sono spesso misconosciute nella loro vera natura. Nè il fatto ha poco peso, dacchè si vanno delineando vie nette di terapia, differenti e specifiche per i vari tipi di dissenteria e per le complicanze stesse.

La diffusione che la malattia va acquistando con le rapide e tumultuarie fusioni di popolazioni, abitanti i climi più differenti del mondo, risolveva problemi di attualità, legati alla diagnosi e alla cura.

Grandi progressi sono stati raggiunti in un trentennio in questo campo.



Il primo progresso nella conoscenza delle dissenterie è stato segnato dalla distinzione etiologica della malattia in bacillare ed amebica. Sebbene tanti punti di contatto nosografici presentino, esse hanno come agente morboso l'una un bacillo (*B. disenteriae* Shiga-Kruse, Flexner, ecc.), l'altra un protozoo (*amoeba disenteriae* con le varietà *hystolitica*, *tetragena*, ecc.).

Un secondo progresso seguì alla scoperta dell'agente patogeno, la conoscenza cioè delle *peculiari complicanze* di ciascuna delle forme di dissenteria: si potè così stabilire che mentre frequentemente *affezioni articolari* possono accompagnare o seguire la dissenteria bacillare, l'*ascenso epatico* è appannaggio quasi esclusivo della dissenteria amebica.

Il terzo progresso, che è stato fattore di non poca importanza per convincere i più restii, si riassume nella *sieroterapia specifica* per la dissenteria bacillare, nella *terapia medicamentosa specifica* per la dissenteria amebica.

*Tutti i mezzi quindi, i quali mirano a risolvere il problema diagnostico della dissenteria e delle complicanze, hanno uno scopo non solo ideale, ma una suprema importanza per la pratica medica: la cura del malato.*

Alle nozioni cliniche, che il tempo aveva perfezionato, senza che una diagnosi differenziale della natura si potesse raggiungere, l'esame di laboratorio diede il suggello con la *ricerca del bacillo specifico* nelle feci, e con l'*indagine serologica (agglutinazione)* da una parte, con la *ricerca dell'ameba patogena* dall'altra. Il suggello etiologico contribuì a far dileguare tutte le incertezze e il confusionismo terapeutico che fino allora esisteva.

Anche per le *complicanze* l'indagine stessa è riuscita a portare luce nella maggior parte dei casi: spesso sono decisive la sierodiagnosi positiva in un reumatismo articolare post-dissenterico, o il reperto di cisti, o di forme vegetative dell'ameba patogena nelle feci di un portatore di un grosso ascesso del fegato.

Il problema della diagnosi di natura delle complicanze sarebbe in ogni suo lato risoluto, se la clinica non mostrasse, anche qui, tutta quella variabilità di forme e di circostanze, che rendono ogni malato un libro sempre nuovo e di difficile lettura.

#### Diagnosi di natura dell'ascenso epatico.

I criterî clinici per una diagnosi di ascesso epatico sono noti. Quando però la diagnosi generica è stabilita, l'opera del medico non è finita. Sin quasi ai nostri giorni, accertata appena la esistenza dell'ascenso del fegato, molti medici, con insolita fretta, cedevano il posto al chirurgo, quasi che l'urgenza del caso impedisse loro perfino di domandarsi l'origine e la natura della suppurazione. Al più il ricordo anamnestico di una dissenteria precedente bastava per una affrettata conclusione, se pure insufficiente e certamente incompleta.

Accertata la diagnosi di ascesso epatico, un problema non meno importante si impone, *quello dell'agente morboso*. Da una esatta conoscenza di esso ha principio l'indirizzo curativo, dacchè la terapia medica può essere efficace non solo a prevenire l'ascenso, ma anche a curarlo quando esso è costituito.

I principali criterî clinici finora seguiti, per la diagnosi di natura dell'ascenso



epatico, si possono riassumere nella *concomitanza morbosa* (setticopioemia, angiolite, appendicite, dissenteria) e nella *unicità e molteplicità* dell'ascesso.

Tali criterî, quando sono utilizzati per rivelare la natura dell'ascesso, subiscono non raramente restrizioni ed eccezioni, che è utile mettere nella loro vera luce:

1° *La coesistenza di una dissenteria*, oppure la *notizia anamnestica che la dissenteria ha preceduto da qualche tempo l'inizio dell'ascesso*. Non è anzitutto completo l'accordo sul tempo (anni secondo alcuni) che può decorrere tra la malattia prima e la complicanza, poichè la dissenteria, dopo un attacco acuto, può subdolamente continuare la sua minaccia, oppure recidivare in maniera anomala, per cui è facilmente misconosciuta. Ma invano si ricercerebbe, nei precedenti di ogni portatore di ascesso epatico, la storia di una tipica dissenteria: vi sono individui che hanno sofferto qualche mese prima solo di disturbi insignificanti intestinali, *ma ve ne sono di quelli che in realtà non hanno mai avuto il benchè minimo disturbo a carico dell'intestino*. Se grande ed innegabile valore hanno la coesistenza o la precedenza di una dissenteria per la diagnosi di natura dell'ascesso epatico, non si può attribuire valore negativo alla mancanza di essa.

2° La nozione che l'ascesso epatico è una complicanza della dissenteria amebica e non della bacillare, facilita la conoscenza della natura etiologica dell'ascesso, ma la ricerca nelle feci, o quando la dissenteria manchi, nel prodotto morboso delle amebe patogene, è considerato come l'elemento diagnostico decisivo per la risoluzione del problema. Un valore in realtà decisivo è da attribuire alla positività di tale ricerca. Senonchè essa non raramente viene meno, sia perchè il reperto positivo dell'ameba nel prodotto morboso, estratto con la puntura esplorativa, non è frequente, sia perchè anche nelle feci dei dissenterici e dei portatori di un ascesso, nei quali non si ha più sindrome dissenterica, l'esame è spesso negativo. Vana talora è riuscita la ricerca anche usando tutti gli espedienti per evitare l'errore (esami ripetuti in varî periodi, indagine diligente per le cisti e per le forme vegetative, praticati dopo somministrazione di purgante salino o comunque dopo riacutizzazione della malattia intestinale). Ho avuto occasione di vedere malati, guariti clinicamente della dissenteria, senza amebe e cisti nelle feci, con ascesso epatico nel quale raschiando la parete dell'ascesso, si potevano mettere in evidenza amebe patogene numerosissime. Vi è perfino qualche autore, che esprime l'opinione, secondo la nostra esperienza non esatta, che spesso l'affezione intestinale volge a guarigione quando l'ascesso epatico si costituisce. Ravaut giunge a scrivere che nei malati, dal momento in cui si produce la metastasi epatica, la diarrea si attenua, poi le amebe e le cisti scompaiono dalle feci, assolutamente come nella blenorragia il pus uretrale e il gonococco cessano di mostrarsi dal momento in cui si produce l'orchite. Un fatto positivo certo costituiscono le ricerche anatomo-patologiche, anche non recenti le quali hanno mostrato con quale frequenza negli ascessi epatici tropicali, manchino gli esiti o le ulcerazioni dissenteriche dell'intestino. Murchison ricorda casi di ascesso epatico senza nessuna lesione dell'intestino; eguali reperti ricorda il Morehead. Waring su 204 autopsie di soggetti morti con ascesso epatico, in 51



non trovò ulcerazioni. Mc. Lean su 48 ascessi tropicali in 34 nessuna lesione intestinale. Tali reperti fecero perfino dubitare, nei tempi in cui l'agente etiologico era ancora ignoto, dei reali rapporti, che ora nessuno più discute, tra la dissenteria e l'ascesso epatico tropicale.

3° Secondo alcuni clinici, *l'unicità o la molteplicità dell'ascesso* è un criterio di gran valore per diagnosticare la natura dell'ascesso epatico; ed essi infatti parlano di ascesso unico dissenterico o tropicale e di ascessi multipli di altra natura. Prescindo naturalmente dalla difficoltà il più delle volte insormontabile della diagnosi di ascesso unico e di ascessi multipli, ma, anche quando per chiare note cliniche la diagnosi è fattibile, il diagnosticare ascessi multipli non vuol dire escludere la origine amebica dell'epatite. Già Waring nel 40 % aveva trovato nelle Indie ascessi multipli, e le autopsie di dissenterici, i quali avevano ascessi in formazione, e l'esperienza chirurgica, quando l'intervento è stato precoce, hanno dimostrato che non raramente l'ascesso dissenterico è multiplo. Anzi secondo le descrizioni di qualche autore (Rolleston), l'ascesso si inizia d'ordinario con focolai multipli di rammollimento e di necrosi, e quello che noi consideriamo ascesso unico dissenterico non è che il prodotto della confluenza dei numerosi focolai primitivi. Zancarol su 562 casi ha trovato che l'ascesso unico sta all'ascesso multiplo come 3 sta a 2.

I tre criterî fondamentali, *la coincidenza di una dissenteria, il reperto di amebe nelle feci o nel prodotto morbosso estratto colla puntura esplorativa, e la unicità dell'ascesso*, sui quali noi basiamo la diagnosi di natura dell'ascesso, possono tutti e tre mancare o trarre in inganno.

#### Un nuovo segno rivelatore della natura dell'ascesso.

Fin dal tempo in cui poca considerazione, agli scopi della terapia, si annetteva all'agente determinante dell'epatite suppurata e tutta l'attenzione si concentrava sulla unicità o molteplicità dell'ascesso, per la indicazione operativa, negli esami di laboratorio, praticati sul pus estratto, oltre che una frequente sterilità microscopica e culturale, avevano richiamato la mia attenzione i caratteri particolari microscopici del prodotto morbosso che si denomina con linguaggio comune pus. Esso in verità del pus non ha nessuna qualità microscopica, se pure le apparenze grossolane macroscopiche si possono riportare a quelle del pus comune. Osservandolo infatti sia a fresco che su preparato colorato, esso *risulta costituito in massima parte da detrito e non da elementi cellulari, da cristalli, da scarse emazie, da qualche rara cellula bianca appena riconoscibile a fresco, non colorabile coi colori d'anilina.*

Un tale prodotto di colliquazione e necrosi cellulare non risponde alle note del pus, nel quale, secondo le classiche nozioni, si riscontrano, oltre ai germi patogeni, i leucociti poli e mononucleari in stato di conservazione più o meno perfetta.

Ho fermato l'attenzione sulle qualità microscopiche del prodotto morbosso dell'epatite amebica: *con i precisi caratteri descritti esso si presenta quando l'epatite amebica dà un prodotto batteriologicamente sterile, ossia quando sicuramente la sola ameba è in causa, e i medesimi caratteri conserva, quando, pur rinvenendosi*



*batteri coltivabili, questi hanno più che valore causale un significato di coincidenza. La costanza, in tredici casi studiati, mi ha fatto pensare che le qualità osservate potessero costituire un carattere peculiare, in base al quale fosse possibile la diagnosi di natura amebica, anche in mancanza di altri elementi decisivi.*

La letteratura sull'argomento non accenna affatto all'importanza diagnostica che la ricerca può avere, ma è sicuramente concorde con quanto io ho potuto constatare nei casi studiati.

Kelsch e Kiener (1889) con mirabile esattezza descrivono i caratteri anatomici macro e microscopici della lesione tanto differenti dal comune ascesso. Essi parlano di un ascesso flemmonoso a decorso acuto e di un ascesso più circoscritto, più comune, a decorso lento. L'ascesso si presenta nel periodo di infiltrazione purulenta sotto la forma d'un *focolaio di rammollimento grigiastro, a livello del quale la pressione fa uscire il pus alla superficie sotto forma di goccioline. L'esame allo stato fresco della polpa, essi soggiungono, raccolta col dorso del bistoury nella porzione centrale dell'ascesso epatico, la dimostra costituita da una sostanza amorfa, che sembra risultare dalla fusione del protoplasma delle cellule epatiche. Si ritrovano in effetto in questa sostanza dei nuclei ovoidi disseminati, dei blocchi di materia protoplasmatica più consistente, seminata da nuclei e qualche cellula epatica ancora riconoscibile, tumefatta a contorni indecisi. Gli altri elementi figurati sono delle grosse gocce oleose, rari leucociti e batteri.*

Quando l'ascesso si è costituito, così come si può trovare nella seconda varietà degli autori (ascesso circoscritto ad evoluzione più lenta) *il pus consiste in una materia amorfa, granulosa, colorabile in rosa pallido col carminio, che contiene: 1) leucociti in piccolo numero, di cui gli uni pallidi, granulosi, a contorno indeciso, gli altri meglio conservati nella forma e provvisti di nucleo; 2) blocchi opachi refrangenti senza nucleo, riconoscibili per cellule epatiche compresse e necrosate; 3) granulazioni grasse; 4) batteri sotto forma di bastoncini corti, immobili.*

Ed a commento dei reperti microscopici essi scrivono: *Mais dans un cas ni dans l'autre il ne s'agit de suppuration vraie. La destruction du tissu est ici le résultat d'une de ces nécroses dites coagulatives. Les leucocytes se fusionnent entre eux et se réduisent en un liquide puriforme.*

E più tardi a completamento della figura anatomo-patologica dell'ascesso essi soggiungono: *la membrane pyogénique, dont ils sont tapissés, ne fournit pas de plus légitime, mais subit dans ses couches superficielles une transformation diphthérique dont les produits désagregés se mélangent à la limphe exudée pour constituer le contenu de l'abcès.* Le note principali sulle qualità dell'ascesso e del prodotto morboso esattamente rilevate portavano gli AA. ad un esatto apprezzamento, sulla qualifica che il prodotto morboso ingiustamente ha: *esso non è pus, ma liquido puriforme o il prodotto di una necrosi detta da coagulazione.*

Kartulis in uno dei suoi lucidi articoli, che datano anche essi al 1889, convenendo con l'opinione di Sir Joseph Fayrer, dice che l'ascesso tropicale del fegato non è un vero ascesso, *ma una necrosi del tessuto; nel contenuto della cavità non si trovano delle cellule di pus, ma detrito cellulare, la cosiddetta membrana piogenica non è ben distinta, ma si presenta come tessuto disfatto. Anzi egli*



distingue tre strati: l'interno *Detrituszone*; il medio, *Zellenzone*, e l'esterno, *Begrenzungszone*. Lo strato cellulare cade in necrosi quando l'ascesso progredisce, sicchè *nella zona centrale del detrito non si trovano affatto corpuscoli di pus*.

Mac Callum, dopo avere riassunto con pochi tratti l'anatomia patologica degli ascessi giovani, sintetizza il suo pensiero con le seguenti parole: si ha l'impressione che *una parte del tessuto si sia fusa necrotizzandosi*. Cercando poi la genesi dell'istopatologia dell'ascesso, scrive: dapprima si hanno segni di necrosi delle cellule epatiche, senza che cambi l'intera struttura, e soltanto nei capillari si trovano alcune cellule migranti mononucleari. *I nuclei delle cellule epatiche scompaiono o si trasformano in detrito granulare scuro, si alterano i nuclei degli endoteli vasali, che finiscono col formare, insieme a quante cellule migranti si trovano nel luogo, una massa necrotica di colorito scuro. Coll'estendersi del focolaio morboso, al suo centro si forma un ammasso sempre più informe di detrito: i frammenti nucleari scompaiono, si trovano dei fasci di fibrina, e attorno all'ammasso necrotico, una rete fibrinosa*. Si determina quindi una *necrosi da coagulazione*, che segue passo passo l'inoltrarsi delle amebe: queste si trovano pure nel circostante tessuto sano, ma sono l'avanguardia della necrosi: e in tal modo si estende l'ascesso, orlato da uno strato di tessuto, che va necrosandosi, collo spezzettarsi dei nuclei cellulari e col coagulare della fibrina.

Ma la descrizione viva e fedele della qualità del pus amebico è fornita dal Manson: ad occhio nudo il pus epatico ha un aspetto particolare: osservato appena estratto, ha per solito *colore cioccolato ed è striato di sangue oppure è commisto con grumi più o meno grossi o fiocchi sanguigni e qua e là anche con filamenti di materia mucoide, chiara incolore o giallastra. E' così spesso e viscido che non imbeve quasi per niente la medicatura: rimane sulla superficie della garza come la melassa sul pane, e trova l'uscita tra la pelle e la medicatura senza impregnarla*.

Se il pus è molto fresco, qua e là in mezzo alla massa bruna, si possono riconoscere isolotti di materiale differente, che può essere chiamato pus laudabile. Alcune volte vi si trovano brandelli piuttosto grossi di tessuto necrotico, talora essendovi mescolata della bile, il colore è verdognolo. Il pus epatico ha sempre un particolare odore nauseante; raramente è fetido, salvo che l'ascesso si trovi presso il colon, nel qual caso l'odore può essere nettamente fecale.

*Al microscopio si vedono molti corpuscoli rossi, molti frammenti di tessuto epatico, grandi cellule sferiche granulose pigmentate, leucociti, detriti varî, goccioline oleose, cristalli di ematoidina, ed eventualmente cristalli di Charcot-Leyden ed amebe; raramente si trovano gli ordinari bacterî piogeni*.

Aggiungerò, per completare, quanto uno dei moderni e più competenti autori in fatto di malattie epatiche, il Rolleston, scrive a proposito dell'ascesso epatico amebico e delle qualità del pus: nell'ascesso amebico del fegato l'aspetto istologico è così peculiare, che merita una speciale menzione. Nell'ascesso piccolo e recente si trova un liquido mucoso translucido, che quando è rimosso lascia una parete lacera e spongiosa, irregolare per i residui di canali portalì lasciati dalla necrosi e disintegrazione delle circostanti cellule epatiche. La necrosi delle cellule epatiche è probabilmente l'effetto delle sostanze tossiche elaborate dalle



amebe; alla necrosi segue la liquefazione e la disintegrazione. *Il processo è più che una infiammazione, un processo di necrosi colliquativa.* I grandi ascessi poco differiscono *nell'aspetto* dagli altri cronici ascessi del fegato. Ma nei grandi ascessi il liquido è viscido e *non rassomiglia al pus ordinario*. Microscopicamente l'ascesso amebico contiene amebe, le quali sono più numerose nei piccoli ascessi, cellule del fegato necrosate, e corpuscoli rossi; pochissimi leucociti sono presenti, e in questo *il contenuto differisce dal pus ordinario*. Si trovano anche *cristalli di Charcot Leyden*.

Lafleur nota che nel contenuto ascessuale si trova *una rimarchevole assenza di leucociti* che sono ammassati invece nelle vicinanze dei piccoli ascessi e che il fatto costituisce una caratteristica.

Il processo morboso, che si svolge nel fegato a causa dell'ameba, non è un processo d'infiammazione purulenta. Una infiammazione vien detta purulenta, quando all'essudato o all'infiltrato sono misti leucociti in quantità così grande, da renderlo denso e completamente opaco (Lubarsch). Le cellule del pus sono in prevalenza leucociti con nucleo polimorfo o polinucleati, con granulazioni neutrofile e generalmente contengono in grande abbondanza glicogene, e, quando il processo suppurativo data da qualche tempo, gocce di grasso.

Si potrebbe obiettare che nei miei esami ho avuto sempre da fare con ascessi antichi del fegato nei quali il pus aveva subito delle alterazioni. Due considerazioni possono essere contrapposte a tale obiezione. In realtà gli ascessi da me osservati erano ascessi acuti, diagnosticati in vario periodo della malattia, ma essi non datavano mai da più di due mesi, calcolando le prime sofferenze, che rendevano probabile l'insorgenza della complicanza epatica. Ma se pure il pus, determinato da bacteri, subisce col tempo delle trasformazioni, esso non raggiunge mai la qualità di detrito. La trasformazione grassosa dei globuli di pus che si verifica quando il pus è vecchio, ed ha soggiornato lungo tempo nell'organismo, è caratterizzata dalla formazione nell'interno dei globuli bianchi di fini granulazioni grasse rifrangenti. Se si esamina, dice il Cornil, sotto il microscopio una gocciolina di vecchio pus, si vedono solo leucociti mono o polinucleari che hanno subito alterazioni grasse, pigmentarie, ecc. Il loro numero è tale, che se ne possono contare tredici mila a quattordici mila per millimetro cubico.

In alcuni casi in verità il pus antico può subire delle modificazioni tali, per cui una raccolta inizialmente costituita da leucociti, finisce col contenere quasi esclusivamente detrito. Ciò suole avvenire, non nei veri ascessi, ma nelle raccolte purulente *in cavità preformate come per es. negli empiemi*.

Il pus raccolto nella cavità pleurica, soggiornandovi per qualche tempo, subisce delle alterazioni nutritive, i globuli si riempiono di granulazioni grasse, divengono caseosi, quando il liquido è in parte riassorbito: oppure quando il pus persiste allo stato liquido, nella cavità sierosa, i suoi elementi si distruggono almeno in gran parte: si formano dei cristalli di acidi grassi, e di colesterina.

Ma evidentemente non si possono paragonare tali alterazioni subite dal pus di un empiema al prodotto dell'epatite amebica. Questo *sin dall'inizio del pro-*



*cesso morbos*, ha i caratteri particolari enumerati, e ne fanno testimonianza le descrizioni degli anatomo-patologi, i quali hanno messo in rilievo le stesse note microscopiche anche nelle zone di rammollimento, che per i clinici rappresentano lo stadio preascessuale, ma che in realtà null'altro sono, se non gli ascessi stessi nel loro inizio.

I caratteri del prodotto epatico sono un vero appannaggio della particolare azione dell'agente morbos, l'ameba; essi differenziano l'ascesso amebico da tutti gli altri, così da permettere di utilizzare lo speciale quadro microscopico per la diagnosi.

Messo nella sua vera luce questo caposaldo del problema, una conseguenza ne risulta allo scopo della diagnosi: *come nella diagnosi di cisti da echinococco noi ci valiamo delle qualità peculiari del liquido, estratto con la punta esplorativa per concludere sulla diagnosi di natura, anche se non riusciamo a mettere in evidenza uncini o scolici, così per la diagnosi di epatite amebica, di ascesso epatico amebico, noi ci potremo servire, quando tutti gli altri elementi diagnostici falliscano, delle particolari qualità specifiche del prodotto morbos estratto con la puntura esplorativa. Se il liquido estratto non è pus vero, ma costituito da detrito cellulare, da emazie e da cristalli di ematoidina e da goccioline di grasso, noi abbiamo da fare con un ascesso amebico: basta tale criterio per la diagnosi, anche quando non si trovino amebe nè nel prodotto morbos, nè nelle feci.*

Il reperto di germi nulla toglie del suo valore alla ricerca. Non riuscire a coltivare dei germi è un elemento che completa il quadro, è uno dei segni già noti per sospettare l'ascesso amebico; ma se si coltivano dei germi anche patogeni (strepto stafilococchi ecc.), senza che le qualità del prodotto morbos abbiano subito una trasformazione piogena, vuol dire che l'agente determinante è l'ameba, e i germi comuni sono coabitatori, senza importanza causale.

#### Criterio curativo.

La diagnosi esatta è la suprema necessità della cura: in poche occasioni le parole del Baccelli trovano una sì felice conferma; in una malattia provocata da un noto protozoo, nella quale il prodotto morbos non è pus, ma prodotto di necrosi, in una malattia, che ha un agente causale sul quale, con fulminea rapidità possiamo agire in maniera decisiva, *determinare oltre che la diagnosi generica, anche la natura, significa curare.*

In un mio primo contributo « la cura medica dell'ascesso epatico dissenterico » ed in un secondo « la dissenteria amebica e le sue complicanze: la cura » (1), io ero venuto alla conclusione che *se il prodotto morbos è fatto di detrito e non da corpuscoli di pus, specialmente se sono assenti germi coltivabili, ma, anche quando i germi coltivabili non mutano la natura del prodotto morbos, si deve tentare una intensa cura di emetina prima dell'atto operativo: essa nella maggior parte dei casi avrà ragione della complicanza morbos; chè se il prodotto morbos è fatto da pus vero per complicanza piogena, la cura di emetina potrà accelerare la guarigione, ma per sè è insufficiente.*

(1) V. *Il Policlinico*, Sez. Medica, n. 10, 1918 e Sez. Pratica, n. 48, 1918.



Le indicazioni al trattamento medico sono in maniera alquanto differente esposte dal Ravaut in un suo recente lavoro. Dopo avere accennato al metodo dell'evacuazione e del lavaggio consecutivo con emetina, che secondo l'A., può dar luogo a recidive a distanza di qualche mese, egli così si esprime: « tuttavia in determinate condizioni, è possibile se la diagnosi è precoce, d'ottenere con la sola cura medica, la retrocessione di piccoli focolai di suppurazione epatica. È problema molto delicato quello di fissare il momento in cui un ascesso, riconosciuto con la puntura esplorativa, deve essere curato chirurgicamente o con i mezzi medici; al di fuori dei sintomi clinici che permettono di apprezzare il modo d'intervento, lo stato del pus può dare delle indicazioni utili. Già Chauffard aveva insistito sull'aspetto del pus e mostrato che la presenza di globuli di grasso era l'indice di un ascesso morto, mentre che l'emorragia è il segno tipico della presenza di amebe. Recentemente in numerosi malati, noi abbiamo egualmente, continua l'A., determinato con l'analisi del pus lo stato evolutivo dello ascesso. In effetto se il pus è di un rosso vivo, di consistenza polposa e si coagula in massa, *se esso contiene dei leucociti ben conservati, senza traccia di degenerazione grassa*, è possibile di ottenere il riassorbimento dell'ascesso con la cura medica. Al contrario, la presenza di elementi alterati, di globuli grassosi, di cristalli, di acidi grassi, l'assenza di amebe sono l'indicazione che non bisogna differire l'intervento chirurgico. Seguendo questa regola, noi abbiamo colpito su tre malati la fase medica di tre piccoli ascessi ed ottenuto la retrocessione di essi con la cura puramente medica ».

In una successiva e più recente comunicazione, il Ravaut stesso riporta una tabella di casi di ascesso epatico, con tutti i criteri per una esatta diagnosi di ascesso amebico. A proposito della puntura esplorativa, di cui l'importanza decisiva non può sfuggire agli occhi di nessuno, egli distingue un pus con amebe ed un pus privo di amebe, ma non accenna nemmeno ad un criterio che l'esame microscopico potrebbe dare per la diagnosi di natura; nell'articolo stesso si riporta a quanto egli aveva già scritto e noi abbiamo integralmente citato, per le indicazioni alla cura medica. In poche parole, l'opinione del Ravaut circa le qualità del prodotto morboso, le quali indicano una cura medica, sono essenzialmente in contrasto con quanto noi avevamo affermato. Ravaut sostiene che è necessario trovare leucociti perchè la terapia emetina mostri la sua efficacia, se si trova del detrito misto a goccioline di grasso, vuol dire che l'ascesso è un prodotto morboso non riassorbibile e solo l'atto operativo può aver ragione dell'infermità.

Nella nostra esperienza invece il prodotto morboso fatto di detrito e non di leucociti, non solo ha valore diagnostico decisivo per la diagnosi di natura, anche in mancanza del reperto di amebe, ma è una indicazione alla cura emetina, che, per sè sola, è capace di determinare il riassorbimento della raccolta intraepatica.

In verità noi non possiamo parlare di « ascesso morto » quando il contenuto è costituito da detrito, e di ascesso vivo quando si trovano dei leucociti e delle emazie: il processo dei necrosi e di colliquazione è un prodotto peculiare dovuto all'azione patogena delle amebe ed esso si trova fin dai primi inizi della formazione della zona di rammollimento, che precede la raccolta diagnosticabile con



la puntura esplorativa. Tutti gli autori, che hanno avuto l'occasione di praticare l'autopsia di dissenterici con epatite all'inizio concordemente (v. ante) parlano di questo particolare aspetto del prodotto morboso.

L'anatomia patologica classica è dunque contro l'opinione del Ravaut, chè anzi i leucociti sotto forma d'infiltrazione si trovano normalmente solo all'esterno della zona del detrito (Kartulis) e raccolte limitate si rinvenivano, secondo il Rogers solo quando delle suppurazioni banali si associano alla epatite amebica. Nei casi da noi pubblicati, nei quali la terapia medica ci aveva dato il successo pieno della guarigione, noi abbiamo anzi trovato la ragione del *riassorbimento della raccolta morbosa* nel fatto stesso delle differenze che col pus comune si possono nettamente stabilire, fatto fondamentale questo, che è la conferma al vecchio adagio chirurgico « *ubi est pus evacua* ». E che non ci siamo male apposti lo dimostrano altri due casi che sono un lucido contributo non solo al *valore diagnostico delle qualità del pus*, ma all'*azione dell'emelina*, anche quando *la raccolta sia costituita e considerevole*, anche quando germi coltivabili, siano presenti nel prodotto morboso, senza che la costituzione di essa ne sia modificata. Riassumo brevemente le storie cliniche.

#### Osservazioni cliniche.

##### I.

Il primo malato C... P..., è un giovane di 28 anni, che è stato bene fino al 1912, quando, chiamato alle armi, ed inviato in Libia, verso la fine dell'anno stesso si ammalò di affezione intestinale; con periodi di acutizzazione e di tregua essa ha durato fino al dicembre 1918, epoca in cui fu ricoverato in clinica medica. In Libia, mentre a detta del paziente molti altri suoi commilitoni soffrivano di disturbi intestinali, in pieno benessere fu colto da diarrea. Le defecazioni, numerose durante la giornata (5-7-8 scariche) si accompagnavano a violenti dolori addominali e tenesmo rettale. Il contenuto delle feci, diarroiche ed abbondanti al principio, assunse rapidamente l'aspetto mucosanguinolento, la quantità divenne scarsa, il tenesmo insopportabile. Non febbre, non vomito: la diuresi normale. Tali disturbi continuarono immutati per una quindicina di giorni, poi la diarrea a poco a poco cessò, e sopravvenne stipsi. Dopo qualche giorno si ripresentò nuovamente diarrea con muco abbondante, tanto che talora tutta la scarica consisteva in emissione di muco; non sangue visibile macroscopicamente.

Non essendo stato riconosciuto come malato da medici, si sottopose spontaneamente a dieta latte e migliorò delle sue sofferenze, le quali ricomparvero non appena ricominciò la dieta regolare. La diarrea sanguinolenta fu accompagnata questa volta da febbre, per cui fu ricoverato nell'aprile 1913 nell'Ospedale militare.

Cessò la febbre, con la dieta latte migliorò di nuovo lo stato dell'intestino; dopo pochi giorni fu rinvio al corpo. Fino al 1914 la vita del paziente è una alternativa di periodi di relativo benessere, che si prolunga anche per qualche mese, con crisi di diarrea, finchè nel 1914 è rimpatriato e congedato. Anche a casa, dopo qualche tempo di benessere, ricompaiono i medesimi disturbi: diarrea mucosa con tenesmo, che cessa lasciando una stipsi, che di nuovo è interrotta da crisi diarroiche. Richiamato alle armi nel 1915 va al fronte, è ferito e ricoverato nell'Ospedale dove è di nuovo assalito dai disturbi a carico dell'intestino. Ritornò in trincea e vi rimase fino al maggio 1918. I disturbi intestinali descritti, con le tregue di benessere, erano oramai divenute tale una abitudine del paziente, che egli li sopportava come una naturale compagna della sua esistenza. In questo periodo fu colto da febbre alta, continua, che lo portò all'Ospedale;



e dopo una degenza di una ventina di giorni fu inviato in convalescenza per 45 giorni, durante i quali si rimise completamente. Ritornò al corpo ma poco dopo ricominciò la febbre e fu ricoverato all'Ospedale militare Principe di Napoli nell'ottobre 1919.

Accusava dolori addominali diffusi, aveva diarrea mucosa con tenesmo rettale, febbre scarsa. *Verso la metà di novembre cominciò a manifestarsi un dolore in corrispondenza del fianco destro, poco al disotto della regione costale, più intenso in genere dopo i pasti.* Il dolore sordo, ma continuo sul principio, aumentò per intensità tanto da disturbare il riposo; non permetteva il decubito laterale destro: acquistò carattere tensivo e si irradiava verso la regione renale, si accentuava con le profonde inspirazioni. La temperatura non cessò più; alla sera giungeva ai 38-38.5, al mattino non scendeva mai sotto i 37°. ma il decremento febbrile era accompagnato da sudorazione, che l'ammalato attribuiva all'aspirina che gli veniva somministrata. Talora nel pomeriggio modico brivido. L'ammalato dimagriva, impallidiva, le forze si stremavano.

È trasferito in clinica medica il 18 dicembre 1919.

All'ingresso in clinica lo stato generale del paziente è grave: notevolmente deperito, pallido, i muscoli iporofici, il connettivo sottocutaneo quasi privo di grasso. La lingua umida, disepitelizzata, il faringe arrossato.

Polso 120. Resp. 36. Temp. 37.7.

*Il torace*, ben conformato originariamente, presenta la metà destra alla base notevolmente svasata, con gli spazi intercostali un po' ricolmi; non si espande che assai incompletamente nei tentativi di profonde inspirazioni.

Con la percussione a S. il margine polmonare è a tre dita dall'angolo scapolare e si espande bene; a D. con la percussione si ha suono polmonare dall'alto in basso fino ad un dito sopra l'angolo scapolare. Nelle inspirazioni il margine polmonare è poco mobile. Il decorso dell'ottusità è orizzontale, ad essa partecipa la colonna vertebrale all'altezza dell'8ª vertebra dorsale; l'ottusità stessa si prolunga a sinistra, costituendo un triangolo di ottusità paravertebrale, che scende dolcemente, a tre dita dalla colonna, fino al margine polmonare sinistro. Il fremito vocale tattile è notevolmente diminuito alla base di destra, dove all'ascoltazione il murmure è abolito; diviene fievole all'altezza dell'angolo scapolare, non soffio bronchiale; sulla zona ottusa sfregamenti pleurici; la voce ascoltata si attenua dall'alto in basso. Anteriormente nelle fosse sottoclavicolari suono polmonare esagerato; tendente al timpanico.

*Il cuore*, nei limiti normali, ha azione ritmica, i toni sono frequentissimi, netti. Il polso piccolo, frequente, ritmico, a pressione bassa.

*Addome*. Un po' aumentato di volume; la cicatrice ombelicale spianata; meteorico, trattabile nei quadranti inferiori e superiore sinistro, poco trattabile nel quadrante superiore destro, non liquido. La regione dell'ipocondrio destro è nettamente sporgente rispetto alla sinistra, la palpazione ne è dolente, come dolente è la palpazione degli ultimi spazi intercostali, specialmente in corrispondenza dell'emergenza dei nervi intercostali. Tale dolenza si risveglia anche esercitando con la mano a piatto una compressione sulla base del torace destro.

*Fegato*. Il margine superiore è alla 4ª costola sull'emiclaveare, con decorso orizzontale; tale ottusità si ricongiunge indietro con l'ottusità descritta alla base del torace, un dito sopra l'angolo scapolare. In basso si palpa a 4 dita dall'arco costale, sulla linea emiclaveare. Il margine è duro, la palpazione ne è dolorosa, non è possibile apprezzare esattamente la qualità della superficie. *La milza non appare ingrandita.*

Micropoliadenia inguino-crurale ed ascellare, scarse laterocervicali; epitrocleari presenti. L'esame del sistema nervoso è negativo, se si eccettui lo stato di grave astenia.

L'ammalato ha *febbre*; durante la degenza questa si mostra quotidiana, intermittente, insorge senza brivido, scende durante la notte con modico sudore. L'esame delle *urine* dà: tracce di albumina, assente il glucosio e l'urobilina, negativo il sedimento.

L'esame del sangue dà: emazie 4,300,000; leucociti 11,000; emoglobina 65 % val. glob. 0.86; formula leucocitaria:



Neutrofili . . . . .	67 %
Eosinofili . . . . .	0 %
Basofili . . . . .	0 %
Forme di passaggio . . . . .	6 %
Monucleari grandi . . . . .	4 %
Linfociti . . . . .	23 %

La reazione di Wasserman è negativa.

Esaminata *radioscopicamente* la regione diaframmatica, si vede che la metà destra giunge al margine superiore della 3<sup>a</sup> costola, la metà sinistra è normale. Non liquido pleurico. L'alvo nei primi giorni di degenza ha qualche irregolarità per numero (due scariche); il contenuto fecale è fatto di scibale dure con scarso muco.

\*\*\*

La storia del malato mostrava un dato di fatto importante, una dissenteria cioè iniziata il 1912 e numerose volte recidivata, fino al momento dell'osservazione. I rilievi dell'esame obiettivo: un fegato cioè grosso e dolente, con una febbre suppurativa e la leucocitosi portavano diretti alla diagnosi di *ascesso del fegato probabilmente in rapporto con la dissenteria*.

La *puntura esplorativa* praticata al 5° spazio intercostale sull'ascellare media, dà esito ad un liquido purissimo di colorito feccia di vino, denso, che esaminata al microscopio mostra detriti cellulari, scarse emazie, cristalli di acidi grassi, qualche cellula irriconoscibile e mal colorabile. Nè *microscopicamente* nè con la cultura si riesce a mettere in evidenza germi coltivabili. Non si rivengono amebe.

Nella pleura non vi è liquido,

L'esame delle feci, ripetutamente praticate a cura dell'ospedale militare, dal quale il paziente proveniva, aveva sempre dato risultato negativo.

L'esame di nuovo praticato in clinica, dimostra assenza di forme vegetative di amebe istolitiche, presenza di numerose cisti di ameba coli, *scarse cisti a quattro nuclei*, molto sospette come cisti di ameba dissenterica.

In un dissenterico adunque, che aveva contratto la dissenteria in Libia, in cui a distanza di sei anni dall'inizio della malattia, era sorto un ascesso del fegato, nè l'esame del liquido estratto, nè l'esame delle feci ci davano la sicurezza dimostrata dell'agente etiologo. Però per i caratteri del prodotto morboso, estratto con la *puntura esplorativa*, si poteva affermare che esso non era pus, ma del semplice detrito sospeso in liquido albuminoso, con scarse emazie e cristalli di acidi grassi. Un tale reperto non ci fece esitare sull'agente morboso; per i criteri, largamente illustrati, noi ritenemmo che il prodotto morboso fosse determinato da una epatite necrotica colliquativa, amebica. Iniziammo subito una cura piuttosto intensa di cloridrato di emetina (12 centigr. al giorno per tre giorni consecutivi)

Il giorno 21, il 22 e il 23 furono praticate ogni 6 ore iniezioni di 3 cgr. di cloridrato di emetina Welcome per via sottocutanea. Il 22 la temperatura raggiunse per la prima volta 37° 3, il 23 l'ammalato era già apirettico (tabella termografica I<sup>a</sup>).

Il giorno 23 una *puntura esplorativa* fa estrarre ancora pus coi medesimi caratteri di quello precedentemente estratto. L'alvo diviene stitico, già dopo 4 giorni dall'inizio della cura il dolore spontaneo e quasi del tutto cessato, spin-



gendo con la mano sulla parete toracica destra alla base, non si provoca più dolore, leggera sofferenza l'ammalato accusa spingendo il bordo inferiore del fegato. Per la prima volta, dopo due mesi, il paziente può decubere sul lato destro. Torna l'appetito rapidamente, il malato dice di avere un senso di benessere generale. Il 26 la conta dei leucociti da 13,400.

Una terza puntura esplorativa da esito a pus che presenta i medesimi caratteri macro e microscopici dei precedenti. Il fegato limitato con la percussione il giorno 28 dà ottusità immutata posteriormente, presso che immutata anteriormente (al margine inferiore della 4 costola).

Una quarta puntura esplorativa dà esito ad un liquido giallo grigiastro non più ematico come i precedenti, il quale microscopicamente risulta costituito da detrito abbondantissimo, e da scarsissime emazie.

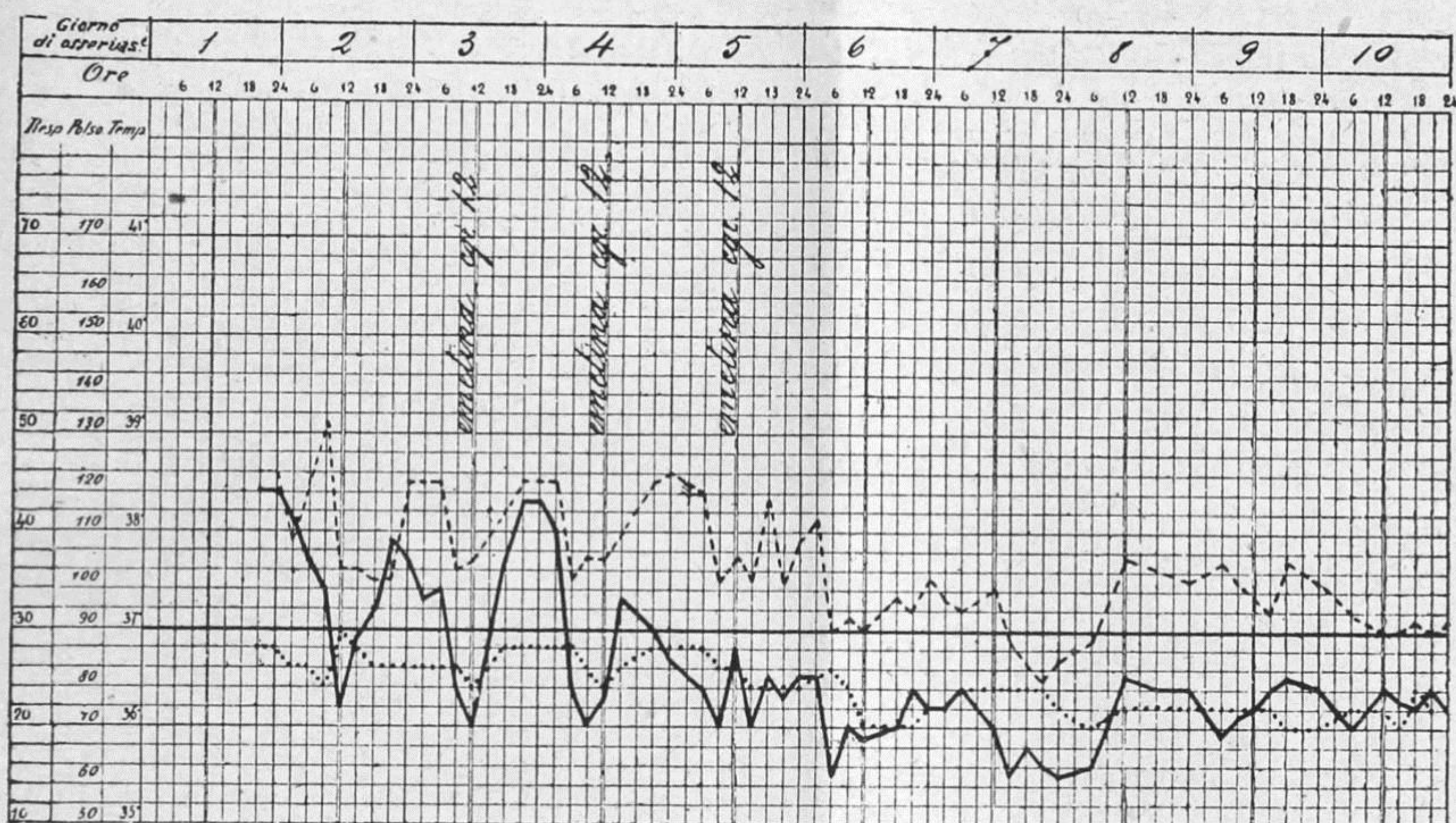


Tabella termografica I.

Il giorno 31 anteriormente il fegato giunge al margine superiore della 5<sup>a</sup> costola lungo l'emiclaveare, posteriormente all'angolo scapolare. La conta dei leucociti da 9,000 leucociti.

Il giorno 4 gennaio i limiti del fegato sono ancora più ridotti, l'altezza massima è di 15 cm. La puntura esplorativa (5<sup>a</sup> puntura) in corrispondenza del 6° spazio intercostale sull'ascellare media, da esito a pochi emc. di sangue.

Dal 6 al 9 si pratica nuova cura di cloridrato di emetina (12 cgr. al giorno). Le condizioni del paziente sono notevolmente migliorate: aumentato il peso del corpo, il colorito roseo, le forze si ripristinano tanto che il malato si può alzare dal letto per qualche ora del giorno; l'alvo regolare, la diuresi aumentata per quantità. Il giorno 11, dopo essere stato quasi tutto il giorno in piedi, ha notato leggeri edemi, che persistono anche al mattino ben visibili nelle regioni pretibiali. Il giorno 15 una accurata limitazione dei confini epatici da: margine su-



periore alle 5<sup>a</sup> costola sull'emiclaveare, posteriormente un dito sotto l'angolo scapolare, deborda dall'arco costale di circa due dita nelle inspirazioni, di consistenza normale indolente: altezza massima 14 cm. La puntura esplorativa (6<sup>a</sup> puntura) riesce negativa. *Radioscopicamente* il fegato risale per circa due dita rispetto alla metà diaframmatica sinistra. Posteriormente sul torace persiste qualche rumore di sfregamento. Il 20 si pratica nuova puntura esplorativa (7<sup>a</sup>) che riesce negativa.

Il 26 i limiti del fegato si possono considerare normali, l'altezza massima è di 13 cm. Il 27 si pratica una nuova cura di emetina.

Il 28 l'esame delle feci, ottenute previa somministrazione di purgante salino; dà assenza di cisti e di forme vegetative di amebe.

*A distanza di circa un mese dall'inizio della cura l'ammalato si poteva considerare guarito.* Le radiografie in serie (21 dicembre - 21 gennaio - 11 marzo) dimostrano il regresso del volume dell'organo malato; lo stato generale, quale io posso presentare oggi all'accademia, dopo tre mesi dalla cura è la prova più chiara della guarigione definitiva.

Durante questo lungo periodo di degenza e di studio la nostra cura è stata rivolta a sterilizzare l'intestino del paziente dalle cisti con cure intense e intermittenti del rimedio specifico, che rapidi e definitivi risultati ha dato sulla affezione epatica. L'esame delle feci ripetuto è stato negativo; però una certa dolenzia del cieco alla pressione, non ci rende sicuri che tutto il processo morboso intestinale sia completamente esaurito e l'esperienza di ostinate recidive della sindrome intestinale ci fa cauti nel garantire la definitiva sterilizzazione.

## II.

Nel *secondo caso* Tr.... Alfredo di a. 31, si tratta di un soldato, che nulla presenta di importante nel gentilizio e nell'anamnesi personale remota. Durante l'attuale guerra è stato due volte ferito, la prima volta con amputazione di alcune falangi, la seconda volta riportò ferite multiple agli arti inferiori con gravi lesioni ossee. Durante la sua degenza negli ospedali militari dice di essere stato ripetutamente colto da coliche addominali febbrili: il dolore cominciava nel quadrante destro dell'addome era accompagnato da vomito, da febbre elevata, poi cessava lasciando in pieno benessere il malato. Non ha avuto mai ittero, il dolore non aveva irradiazioni scapolari, la diuresi si compieva male a causa di una cistite sopravvenuta a ripetute cateterismi vescicali, praticati in seguito ad atti operativi per le ferite riportate.

Verso i primi di novembre 918, dopo un lungo viaggio, in ferrovia, è stato colto da forte dolore in corrispondenza della regione lombare destra, non irradiantesi nè alla spalla, nè alla coscia, nè al testicolo, dolore che si acutizza ad ogni minimo movimento e nei profondi respiri. Qualche giorno prima già al malato era sembrato di avere febbre, che con la comparsa del dolore si è accentuata. Essa ha continuato nei giorni successivi con forti remissioni accompagnate da sudore, non brividi. Scarsa tosse, la diuresi si compie bene.

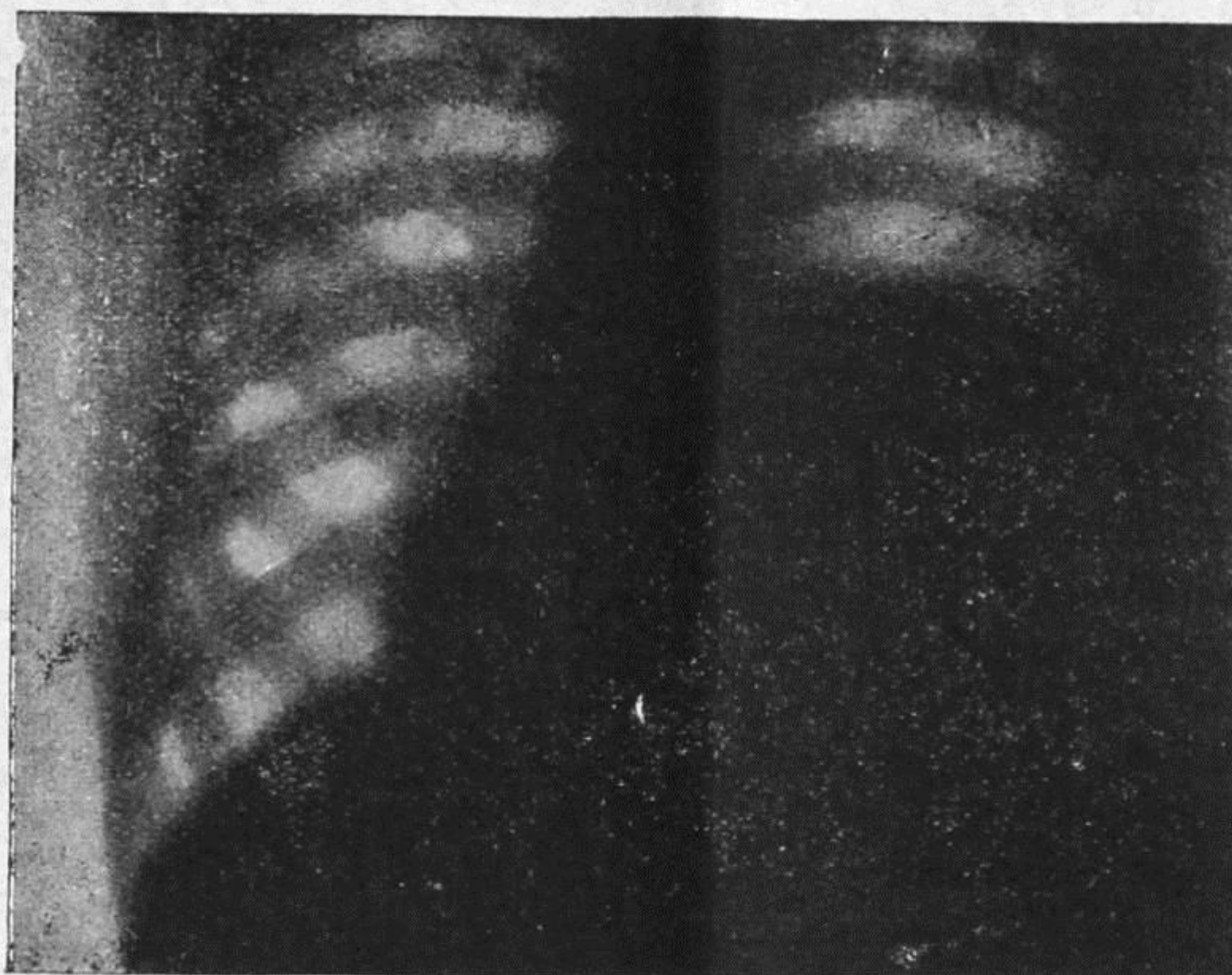
Entra in clinica il 24 novembre 918.

Obbiettivamente si nota: grave lesione dell'avambraccio destro con semianchilosi del gomito, retrazione cicatriziale delle ultime tre dita, amputati il pollice e l'indice della mano destra. La gamba sinistra è accorciata per lesione ossea, il ginocchio è anchilosato.

L'ammalato è deperito, anemizzato, la lingua umida, patinosa.

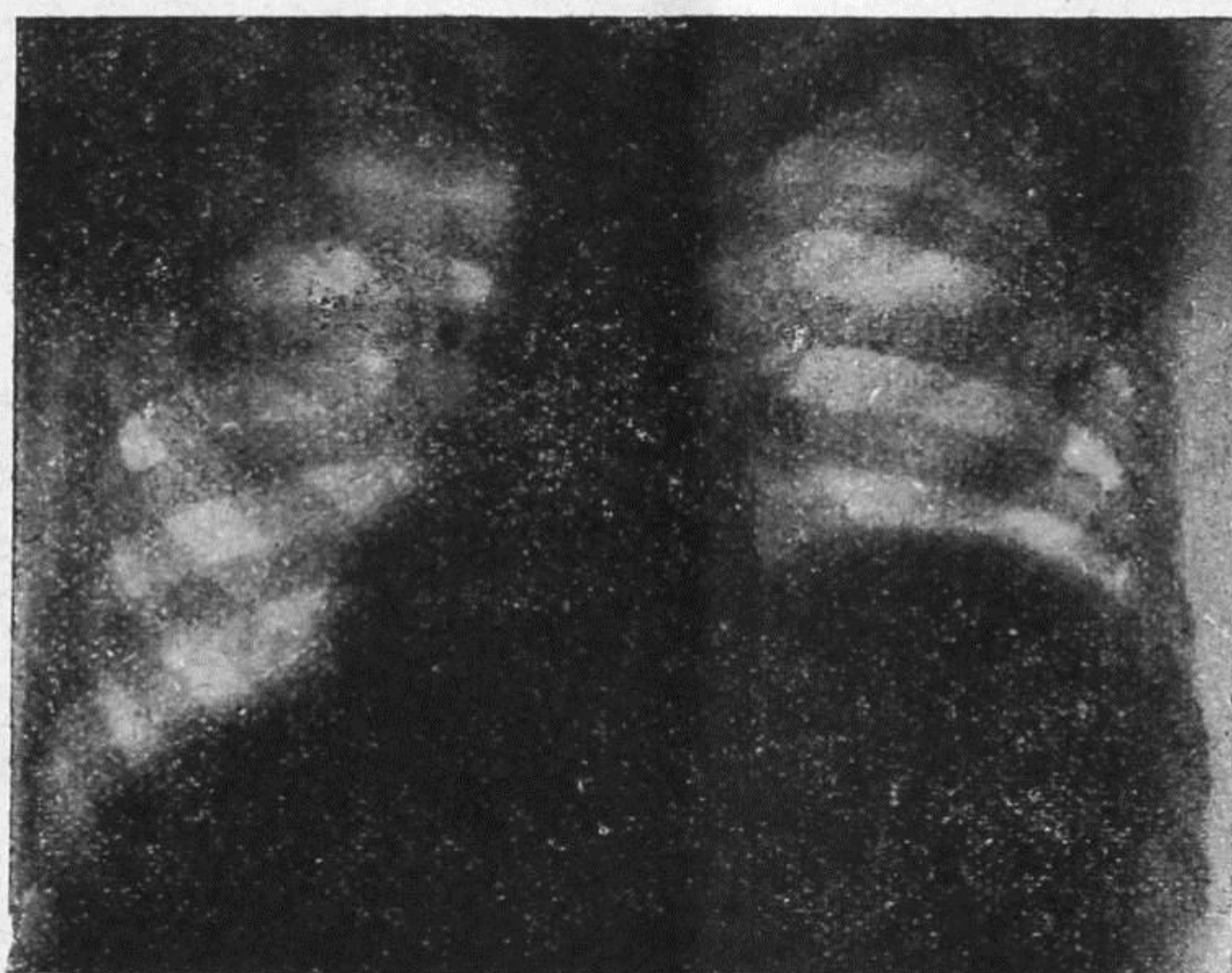
Temp. 38,8 - Polso 102 - Respiro 26.





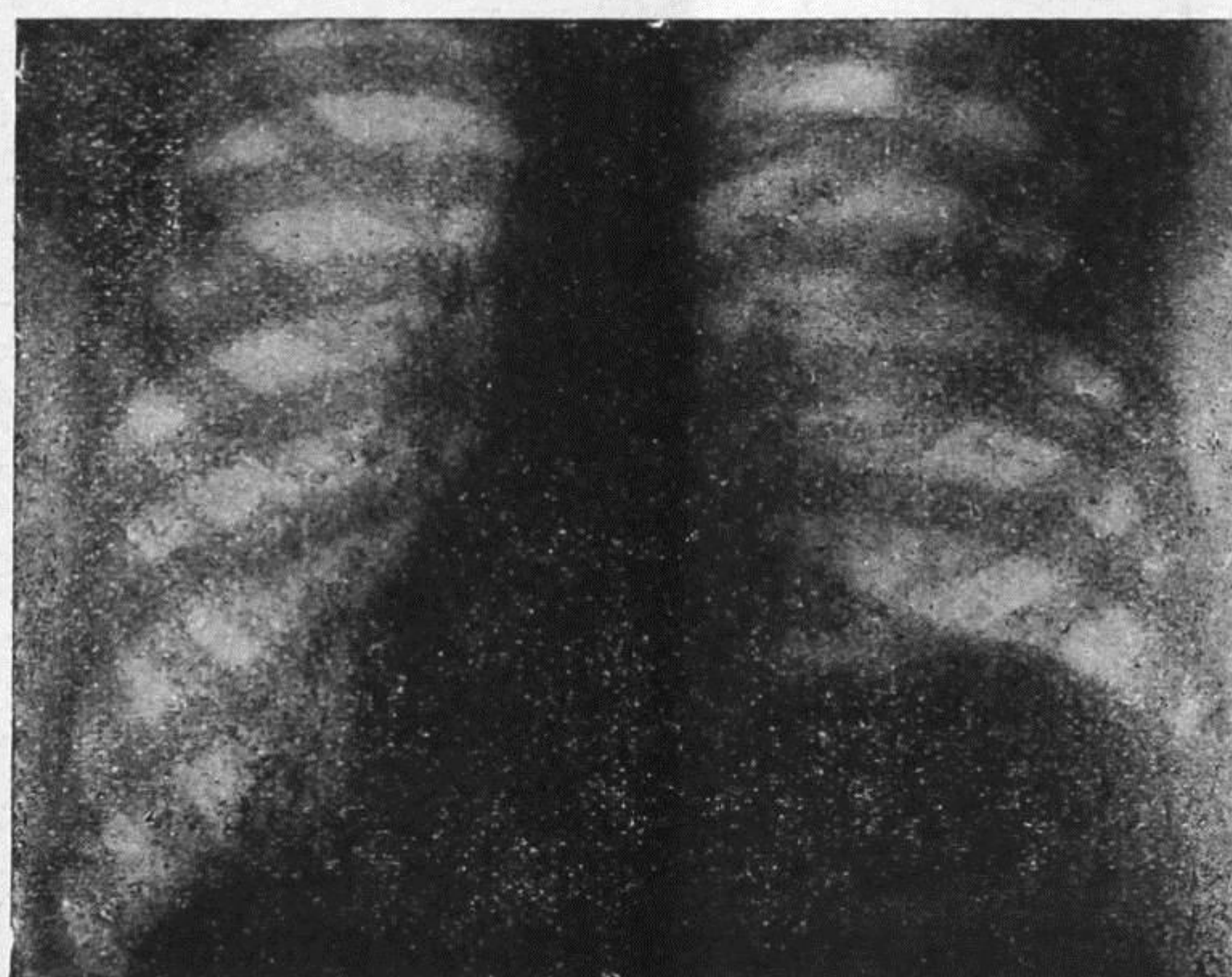
Radiografia I.

21 dicembre 1918.



Radiografia II.

21 gennaio 1919.



Radiografia III.

11 marzo 1919.



*Torace* un po' svasato alla base di destra, si espande bene nelle inspirazioni, leggera riduzione di suono alla percussione della base di destra a limiti indistinti. Le escursioni dei margini inferiori sono normali. All'ascoltazione qualche sibilo sull'ambito toracico, nulla di notevole anteriormente.

*Cuore* nei limiti, toni puri, azione ritmica.

*Addome.* Non aumentato di volume in toto, la cicatrice ombelicare avallata, non liquido. L'ipocondrio destro è sollevato, specialmente nella sua parte costale. Tale regione è dolente alla palpazione e il dolore si risveglia più acuto negli ultimi spazi intercostali, i quali si presentano prominenti a differenza degli spazi simmetrici. Il *fegato* in alto giunge sul margine superiore della 6<sup>a</sup> costola lungo l'emiclaveare; segue il bordo della 6<sup>a</sup> costola lungo l'ascellare media; al settimo spazio lungo l'ascellare posteriore; quindi degrada posteriormente fino al limite polmonare lungo la scapolare interna. Il margine inferiore è a due dita dall'arco costale lungo l'emiclaveare. Modico dolore alla palpazione. *La milza* è nei limiti, nulla a carico delle logge renali.

La temperatura oscilla tra 39,3 e 37,8 al mattino.

La conta dei globuli bianchi da 15,000 leucociti.

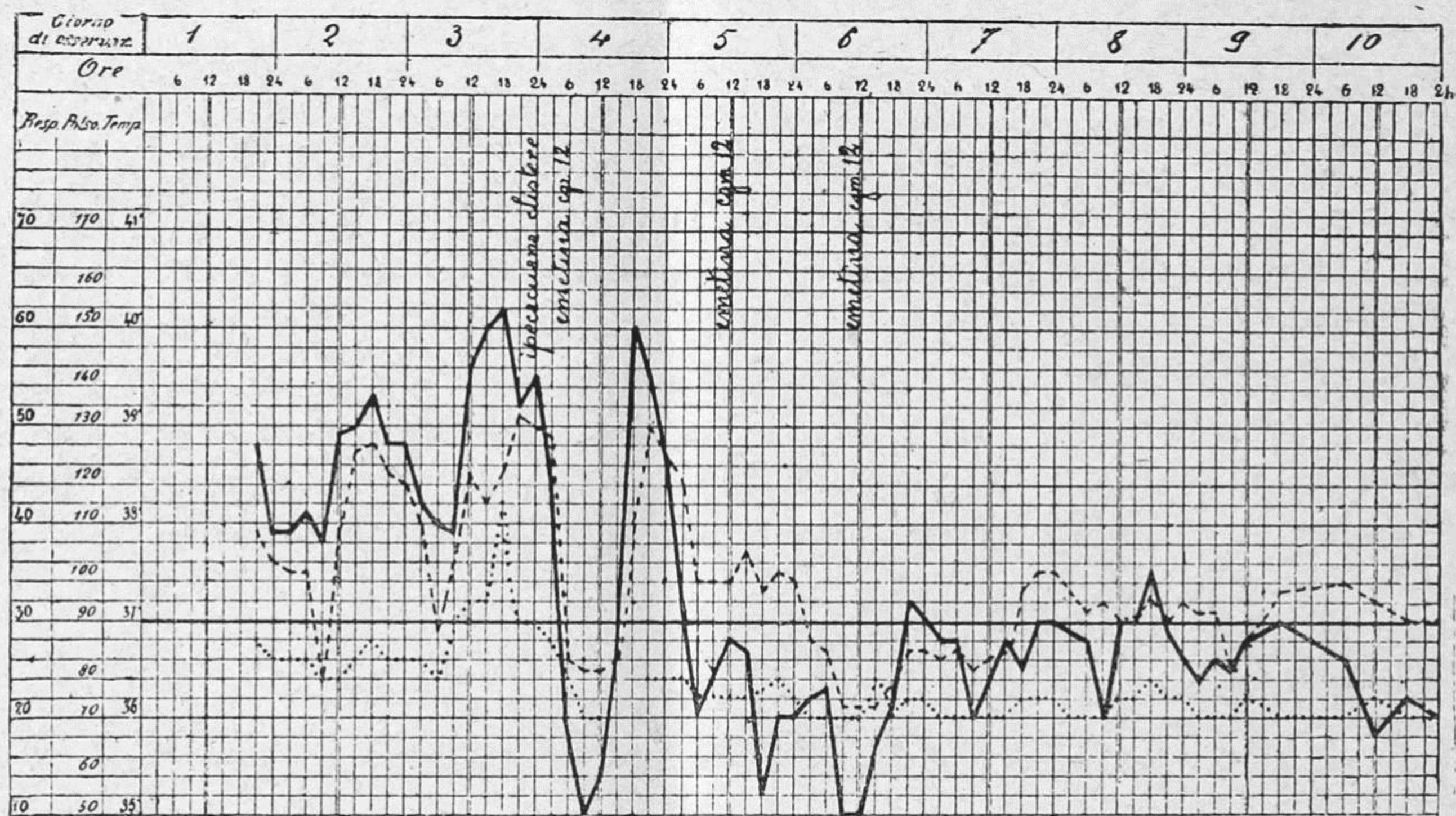


Tabella termografica II.

L'esame delle urine da: tracce di albumina, glucosio assente, numerosi corpuscoli di pus nel sedimento.

Per l'aumento del volume del fegato in alto lungo le ascellari e la scapolare, per la febbre fortemente remittente con sudore, per la leucocitosi, per il dolore spontaneo provocato, si pensa ad una probabile suppurazione epatica. Nulla, al di fuori delle coliche addominali, esisteva che potesse mettersi in rapporto di causalità con l'eventuale suppurazione, mai dissenteria; l'esame delle feci praticato dopo un clistere evacuativo, negativo per l'amoeba hystolitica e per le cisti. *Punture esplorative* praticate il giorno 26 lungo le ascellari, riescono negative; riesce positiva una puntura esplorativa profonda nella zona di ottusità epatica, lungo la emiscapolare, dando esito a pus di colorito grigiastro, fetidissimo. L'esame microscopico del pus dimostra scarsissime cellule irriconoscibili, rare emazie, abbondante detrito, batteri mobilissimi. La cultura del pus dà sviluppo di un bacillo gassogeno, che facilmente si identifica per il bact. coli.

*Ascesso del fegato* quindi a contenuto caratterizzato da presenza di detrito e non da leucociti. Nessun altro elemento per diagnosticare la natura del processo morboso: edotto dall'esperienza degli altri casi avuti nella mia osservazione,



e dalla frequente mancanza delle amebe nel pus; ricordando la possibilità che l'ascesso epatico amebico sorga senza che nessuna storia di dissenteria esistesse in passato, ho posto la diagnosi di ascesso epatico amebico; ho trattato il malato con la cura specifica di emetina: il *prodotto morboso con le sue qualità di prodotto necrotico e non infiammatorio* ce ne dava l'autorizzazione. Già dopo un clistere di ipecacuana a cui seguono subito iniezioni di cloridrato di emetina, la temperatura cade rapidamente. (V. grafica II). Dopo 4 giorni il dolore spontaneo cessa, e si riesce solo a provocarlo con la pressione forte della regione costale destra inferiore.

Dopo 6 giorni i leucociti sono scesi da 14,000 a 9,600; dopo 16 giorni quando già le condizioni generali del malato erano notevolmente migliorate, il fegato è ridotto di volume, non si ha dolore spontaneo, nè alla pressione.

Dopo un mese circa il volume del fegato è normale. Il paziente ha avuto nella sua degenza successiva in clinica un attacco d'influenza ed una tonsillite follicolare. nessuna sofferenza più a carico del fegato, l'alvo sempre normale. Per precauzione è stato praticato un secondo ciclo di terapia emetinic. Dopo 4 mesi dalla cura egli si può considerare come completamente guarito.

### Considerazioni.

I due casi riportati con brevi note cliniche, quali bastano perchè la loro figura risulti netta, si prestano ad utili considerazioni, a conferma delle nostre affermazioni:

a) Nel 1° caso la complicanza epatica è insorta dopo 6 anni, dall'inizio della dissenteria amebica; nel secondo caso la complicanza epatica era insorta, senza che il malato nella sua storia, recente o lontana, avesse richiamato l'attenzione su un qualsiasi disturbo intestinale, che potesse ricordare anche le più atipiche forme di dissenteria.

b) Nel primo caso l'esame delle feci, ripetutamente fatto da persone di laboratorio competenti, era stato sempre negativo per l'ameba dissenterica; ripetuto nel nostro Istituto, aveva permesso di rilevare poche cisti a quattro nuclei, che confermavano il sospetto clinico della dissenteria amebica, ma non ne davano la sicurezza. L'esame delle feci del secondo malato è stato sempre negativo, per la ricerca delle forme vegetative e delle cisti. Adunque *in tutti e due i casi mancava l'appoggio dimostrativo dell'agente morboso che dilucidasse l'etiologia.*

c) In entrambi i casi l'esame del prodotto morboso non permetteva di rilevare amebe, ma nel primo il prodotto morboso era sterile, nel secondo conteneva un bacterium coli.

d) *Il prodotto morboso invece, in tutti e due i casi, non era vero pus, ma un liquido albuminoso, contenente detrito, scarse emazie, qualche cellula irriconoscibile. In base a tale criterio microscopico si è potuta porre la diagnosi di natura dell'affezione epatica (accesso amebico del fegato).*

e) Su due *ascessi costituiti* e non nello stadio presuppurativo, (di cui uno sterile ed uno contenente bacterium coli), diagnosticati per amebici in base alle qualità microscopiche del prodotto morboso estratto, la cura emetinic ha avuto pienamente ragione della infermità ed ha portato alla guarigione dei due malati.

f) *Le caratteristiche del prodotio morboso hanno portato alla diagnost di natura ed indicata la cura.* L'azione del medicamento e nessuna altra ragione ha



determinato il riassorbimento degli ascessi, riassorbimento, controllato nel suo corso con le punture esplorative in serie, con l'esame clinico ripetuto, con l'esame radiografico e radioscopico.

### Conclusioni.

1) La coesistenza della dissenteria, il reperto dell'*ameeba hystolitica* nelle feci o nel prodotto morboso epatico, ricavato con la puntura esplorativa, sono criteri sufficienti per la diagnosi di natura dell'ascesso epatico, *ma in casi particolari tutti questi caratteri possono mancare.*

2) Quando gli altri elementi falliscono, per la diagnosi di ascesso epatico amebico noi ci possiamo servire delle particolari qualità specifiche del prodotto morboso estratto con la puntura esplorativa. Come nella diagnosi di cisti da *echinococco* noi ci valiamo delle peculiari qualità chimiche del liquido estratto, per concludere sulla diagnosi di natura, anche se non riusciamo a mettere in evidenza uncini o scolici, così nelle raccolte epatiche, se il prodotto morboso estratto non è pus vero, ma un liquido contenente detrito cellulare, emazie, cristalli di ematoidina e di acidi grassi, noi possiamo porre le diagnosi di ascesso amebico.

3) ... Quando la diagnosi di natura (epatite necrotica amebica) sia sicura, la terapia emetina intensa, per via sottocutanea, deve essere tentata, anche a raccolta costituita, *perchè con la sola cura medica si può avere ragione completamente della localizzazione epatica*: la raccolta nel fegato si riassorbe, anche quando germi coltivabili si riscontrino nel prodotto morboso, purchè la loro presenza non valga a modificarne le caratteristiche microscopiche.

### BIBLIOGRAFIA.

- MURCHISON. *Clinical lectures on diseases of the liver*. 1885.  
 MANSON. *Manuale delle malattie dei paesi caldi*. Trad. 1911.  
 MC CALLUM. *Affezioni epatiche tropicali* (in *Malattie dei paesi caldi* di C. MENSE, Vol. 3°, 1908).  
 ROLLESTON. *Diseases of the liver, gall-bladder and bile-ducts*. 1912.  
 KELSCH et KIENER. *Traité des maladies des pays chauds*, 1889.  
 LAFLEUR. *Albutts's system of Medecine*, 1897.  
 CORNIL et RANVIER *Man. d'hystol. path.* 1901.  
 LUBARSCH. *Le infiammazioni in trattato di anatomia pat. di Aschoff*. Trad. 1915.  
 KARTULIS. *Virchow's Archiv*. Vol 118, 1889.  
 SCHAUDINN. *Arbeit. a. d. Kais. Gesundheitsamte*, 1903, vol. 19.  
 RAVAUT. *Syphilis, Paludisme., Amibiase*. 1919.  
 ID. *Presse méd.*, 10 febb. 919.



## II.

ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

**Associazioni batteriche nell'influenza e relativa sieroprofilassi.**

Nota batteriologica e sperimentale  
per i prof. G. TIZZONI e G. VERNONI.

Con materiale raccolto da uno di noi (Vernoni) da forme di influenza semplice e complicata, e nel secondo caso con prelevamenti [fatti tanto dal vivo quanto dal cadavere, sono state eseguite numerose ricerche batteriologiche al fine di determinare quale fosse la corrispondente flora batterica.

Teniamo subito a dichiarare che, tanto nella iniziativa di queste ricerche, quanto nella loro esecuzione, nessuno di noi ebbe parte prevalente.

Dal vivo fu esaminato il sangue preso dalla piegatura del braccio, l'essudato pleurico ed il succo polmonare aspirati con la puntura toracica, finalmente il liquido cefalo-rachidiano raccolto con la puntura lombare.

Dal cadavere si fecero colture ed esami microscopici col sangue aspirato da una delle grosse vene del cuore (cava ascendente), con il materiale preso dai focolai del polmone a vario grado del loro sviluppo e dal contenuto bronchiale, con l'essudato della pleura e con il parenchima dei vari organi (fegato, milza).

Nelle semplici forme d'influenza febbrile risolvibili in pochi giorni, quali quelle che si verificarono in primo tempo della epidemia e che furono allora in buona parte confuse con la febbre dei tre giorni, la coltura del sangue, eccettuati rari casi in cui furono isolati germi banali non patogeni, dette sempre risultato negativo tanto se aerobica quanto se anaerobica; ed anche se fu lavato il coagulo con brodo semplice per 3 o 4 volte successive alla distanza di 24 ore. Tale reperto negativo sta in perfetto accordo col risultato ottenuto da tutti gli osservatori che ci precedettero.

Invece in forme di influenza complicata, su 18 autopsie praticate poco tempo dopo la morte e quando la stagione era piuttosto fredda, si poterono isolare con appropriate colture o constatare microscopicamente all'esame diretto, numerosi germi quali risultano dalla seguente tabella.

	Da coltura	Da esame diretto	Totale	Per cento
<i>Polmone:</i>	—	—	—	—
Streptococchi . . . . .	5	2	7	41
Stafilococchi . . . . .	8	—	8	47
B. influenza . . . . .	1	1	2	12
<i>Essudato pleurico:</i>				
Streptococchi . . . . .	1	1	2	29
Stafilococchi . . . . .	2	—	2	29
Diploc. capsulato . . . . .	1	2	3	43



<i>Contenuto bronchiale o tracheale</i> (pus ecc.):	Da coltura	Da esame diretto	Totale	Per cento
Streptococchi . . . . .	—	1	1	20
Stafilococchi . . . . .	1	—	1	20
Diploc. capsulato . . . . .	—	1	1	20
B. influenza . . . . .	—	2 ?	2	40
<i>Sangue vena cava:</i>				
Streptococchi . . . . .	7	—	7	70
Stafilococchi . . . . .	3	—	3	30
<i>Fegato:</i>				
Streptococchi . . . . .	4	—	4	50
Stafilococchi . . . . .	2	—	2	25
B. influenza . . . . .	—	1 ?	1	12.5
Negativo . . . . .	1	—	1	12.5
<i>Milza:</i>				
Streptococchi . . . . .	4	—	4	50
Stafilococchi . . . . .	3	—	3	37.5
Negativo . . . . .	1	—	1	12.5

Casi esaminati colturalmente n. 13.

Questo reperto non sorprende affatto: data la grave lesione del polmone che uno di noi ha studiato e descritto in ogni minuto particolare (1), non è da meravigliare che una volta tale lesione determinata tutti i germi delle prime vie respiratorie possano moltiplicarvisi ed aversi così una flora batterica molto svariata.

E nemmeno può sorprendere se in seguito a queste associazioni batteriche secondarie, i rispettivi germi possano in determinate circostanze penetrare in circolo e passare transitoriamente nel sangue, senza dar luogo a vere e proprie setticemie, per essere in ultimo richiamati in quegli organi dove maggiori sono le lesioni tossiche secondarie.

Peraltro il reperto batteriologico non può e non deve limitarsi ad una semplice enumerazione dei batteri riscontrati, come il reperto anatomico non deve solamente consistere in una semplice descrizione delle lesioni rinvenute nel cadavere. Tali reperti devono servire invece per assurgere ad una epicrisi batteriologica ed anatomica, per le quali si arriva a stabilire con criteri illuminati l'importanza, il significato, l'ordine di successione delle varie infezioni e delle singole lesioni anatomiche; distinguendosi a tale riguardo la infezione batterica e la lesione principale primitive, da quelle che debbono essere considerate come fatti successivi di secondaria importanza, cioè semplici successioni ed associazioni batteriche o morbose o come pure accidentalità solo in connessione indiretta con la malattia principale.

Per risalire nel caso speciale a questa epicrisi batteriologica, occorre analiz-

(1) VERNONI. Comunicazione Soc. med.-chir. di Bologna, 10 marzo 1919.



zare e confrontare i risultati globali e parziali ottenuti sia dal vivo che dal cadavere.

Cominciamo dai risultati ottenuti dal cadavere. In rapporto alla frequenza globale abbiamo i seguenti dati su 18 autopsie.

Streptococchi . . . . .	25 volte
Stafilococchi . . . . .	19 »
Diploc. capsulato . . . . .	4 »
B. influenza . . . . .	5 »

In ordine alla distribuzione di questi germi nei vari organi del cadavere abbiamo (v. Tab. I) che nel polmone, nel contenuto bronchiale e nell'essudato pleurico, prevalgono od hanno uguale frequenza gli stafilococchi in confronto con gli streptococchi. Allontanandosi da queste parti, che sono in più o meno diretta comunicazione con l'esterno, vediamo invece diminuire di frequenza tutti gli altri germi, compresi gli stafilococchi, e prevalere invece notevolmente i soli streptococchi. Questo in modo particolare nel sangue prelevato dalla vena cava.

Ciò sta in qualche modo a indicare che al di fuori dell'albero respiratorio l'infezione tende a ridursi nel numero delle specie batteriche che la costituiscono e, per quanto nel cadavere non si possa parlare per nessun organo di infezione monomicrobica, tuttavia, al di fuori dell'albero respiratorio, spicca in modo chiaro la prevalenza assoluta dello streptococco sopra tutti gli altri germi.

Il bacillo dell'influenza fu coltivato una sola volta dal succo polmonare in un caso in cui era associato con streptococchi e stafilococchi. In altri 4 casi si è semplicemente constatato all'esame microscopico diretto del materiale di autopsia, dei bacilli con caratteri più o meno corrispondenti a quelli del b. influenza; in un caso si trattava di succo polmonare (bambino), in 2 casi del contenuto bronchiale e di un ascesso polmonare, in un ultimo caso di un ascesso epatico la cui coltura su agar-sangue dette invece risultato negativo.

Il diplococco capsulato è stato coltivato una sola volta dal pus pleurico, tre volte lo si è constatato microscopicamente nel pus pleurico o nel contenuto bronchiale.

Da questi reperti batteriologici risultano quindi le seguenti deduzioni:

1° che la più ricca flora batterica si rinviene nel polmone, nel contenuto bronchiale e nell'essudato pleurico;

2° che in questa si ha il predominio di stafilococchi e di streptococchi;

3° che nei focolai metastatici (fegato, milza) e particolarmente nel sangue, lo streptococco prevale notevolmente su tutti gli altri germi, compresi gli stafilococchi;

4° che il diplococco capsulato e il b. influenza costituiscono un reperto poco frequente nell'albero respiratorio ed eccezionale in altri organi.

Veniamo allo studio dei reperti batteriologici da materiale prelevato in vita.

Furono esaminati 14 essudati pleurici coi seguenti reperti colturali:

Streptococchi . . . . .	10 volte
Stafilococchi . . . . .	3 »
Diploc. capsulato . . . . .	1 »
B. influenza . . . . .	1 »



Il succo polmonare fu esaminato una volta con reperto di streptococco.

Il liquido cefalo-rachidiano fu osservato due volte e risultò sterile in un caso e con streptococco nell'altro. Nel caso negativo il liquido cefalo-rachidiano estratto era perfettamente limpido; invece nell'altro era purulento e si avevano fenomeni di meningite cerebro-spinale.

Quindi nelle ricerche fatte con materiale preso dal vivo in un periodo più precoce della malattia, specie con la coltura dell'essudato aspirato dalla pleura, la predominanza dello streptococco sugli altri germi concomitanti risulta maggiore che nel cadavere, e tale germe trovasi spesso nell'essudato pleurico allo stato puro. Importante poi la presenza dello streptococco in coltura pura nel liquido cefalo-rachidiano in un caso di influenza con meningite.

Passando ai reperti ottenuti dal sangue è interessante confrontarli con quelli corrispondenti rilevati nel cadavere. Su 28 esami di sangue praticati in vita si ebbe il seguente risultato:

Sterile . . . . .	11 volte
Stafilococchi . . . . .	5 »
Tifosimili . . . . .	4 »
Streptococco . . . . .	3 »
Diploc. capsulato. . . . .	1 »
Germi non patogeni . . . . .	5 »

Questi ultimi erano rappresentati specialmente da difteroidi o da altri batteri di probabile derivazione intestinale.

Dal sangue del cadavere, come si è visto, (v. Tab.) si isolò 7 volte lo streptococco e 3 lo stafilococco.

Confrontando questi dati risulta che il sangue preso dal vivo è molto spesso sterile, quasi sempre se è preso in periodo acuto, ma non terminale. Ma quando si sviluppano germi, questi sono il più spesso o semplici saprofiti intestinali, o tifosimili o stafilococchi, più raramente streptococchi e pneumococchi. Dal sangue del cadavere si isola invece con la massima frequenza lo streptococco. A che cosa può essere dovuta questa differenza? Si può pensare che nel sangue del vivo passino dal polmone infetto svariati germi nessuno dei quali è capace di dare una vera e propria setticemia. Prelevando un campione di sangue e mettendolo in coltura, alcuni degli scarsi germi circolanti, riescono a svilupparsi vincendo le resistenze del mezzo, e prevalgono naturalmente quelli a più facile sviluppo mentre rimangono sopraffatti quelli a sviluppo relativamente difficile quale lo streptococco.

Ma nell'ultimo periodo della malattia, probabilmente prende il sopravvento come più patogeno fra tutti, e si diffonde nella circolazione, lo streptococco, essendo riuscito a superare le resistenze organiche ormai indebolite. Per conseguenza dal sangue prelevato all'autopsia questo germe si sviluppa a preferenza di tutti gli altri, e così pure nei visceri lontani dal polmone.

Queste ricerche batteriologiche le quali hanno il valore di un semplice contributo alla conoscenza dei germi che determinano le complicate dell'influenza, non sono in conclusione che una piena conferma di altre ricerche sullo stesso argomento che ci precedettero. Infatti, come molti altri hanno già ammesso,



rimane stabilito per i nostri studi che il virus dell'influenza non è suscettibile di coltivazione, ma che in determinate circostanze esso favorisce l'attecchimento di vari germi tra i quali acquista una particolare importanza per la frequenza, diffusione ed azione patogena, un particolare tipo di streptococco. Questo germe ha la disposizione a coppie od a catene di varia lunghezza, che talora si dimostrano manifestamente provviste di capsula, è immobile, gram-positivo, aerobico; al pari dello pneumococco e dello streptococco non nasce su mezzi poveri (acqua peptonizzata glucosata) con o senza aggiunta di bile; invece la sua coltura è favorita dalla presenza di sangue o di albumine del sangue; forma sull'agar colonie piccolissime trasparenti, a contorno sfrangiato o dentellato; non fluidifica la gelatina dove nasce sotto forma di piccole colonie sferiche simili a quelle del comune streptococco; il latte il più delle volte è coagulato in 2-4 giorni.

Tale germe si distingue dallo streptococco comune perchè è spesso provvisto di capsula che talora perde nelle colture artificiali; perchè muore se la rispettiva coltura è tenuta 2 ore a 50°, mentre per lo streptococco ordinario occorrono a raggiungere questo effetto 2 ore a 65° od un'ora a 70°; perchè nell'uomo esercita azione principale e predominante sul polmone e determina lesioni con caratteri tutti speciali; perchè non ha nessuna tendenza a diffondersi e a determinare forme settiche, perchè è poco patogeno per la cavia mentre lo è molto per il topolino e il coniglio. Invece questo streptococco si accosta maggiormente allo pneumococco e allo *streptococcus mucosus*, e non solo per il fatto che talora possiede una capsula come i germi suddetti, ma anche per il tipo di azione patogena sugli animali. Infatti iniettato nella pleura o nel peritoneo esso determina in queste sierose un essudato fibrino-purulento molto simile all'essudato metapneumonico.

Peraltro il germe in parola si distingue dalle forme ordinarie di pneumococco perchè disposto il più spesso in lunghe catene anzichè in coppie, perchè gli elementi di queste ultime hanno forma rotonda o irregolare ma non lanceolata, e perchè nel coniglio non determina forme setticoemiche nè tumore di milza come avviene per lo pneumococco; finalmente perchè nell'uomo non si riscontra mai o molto raramente la presenza di questo germe nel sangue durante la vita, come si osserva nelle infezioni pneumococciche in atto od anche dopo trascorsi molti mesi dalla loro guarigione (Panichi).

Cosicchè a nostro giudizio il germe isolato dalle complicate della influenza sarebbe un tipo speciale di streptococco, o meglio qualcosa di intermedio fra lo pneumococco e lo streptococco ed assai più vicino al primo che al secondo. Esso potrebbe benissimo designarsi col nome di *diplo-streptococco della influenza complicata*.

La sua azione patogena si rileva bene, come si è detto, nel topolino e nel coniglio; il primo viene ucciso in breve tempo se si pratica iniezione sottocutanea di coltura di derivazione recente dall'uomo; il coniglio specialmente se l'iniezione è fatta direttamente in circolo, meglio, nelle grandi sierose (pleura, peritoneo).

Nel topolino si ha un essudato locale gelatinoso e l'animale muore senza



presentare vera e propria forma setticoemica. Nel coniglio le iniezioni nella pleura danno costantemente febbre elevata ( $40^{\circ}$ – $40^{\circ},5$ ) cui segue negli ultimi momenti della vita rapida e profonda ipotermia; forte affanno o polipnea; considerevole abbassamento del peso corporeo; la morte avviene in un tempo variabile generalmente da 4 a 9 giorni. Alla sezione si trova essudato fibrino-purulento della pleura del lato iniettato esteso quasi sempre al pericardio e talora anche alla pleura dell'altro lato, eccezionalmente si ha pleurite solo nel lato opposto a quello iniettato; altre volte la diffusione del processo alle sierose è anche maggiore e si ha ad esempio la propagazione dalla pleura al peritoneo. Il polmone è fortemente congesto.

In rapporto ai vari stipiti si notano differenze sensibili nel grado della virulenza, alcuni uccidendo per iniezione endopleurica nel termine più breve (3-4 giorni) e con dose minima di coltura (0,2–0,5 cc.), mentre altri per arrivare allo stesso effetto abbisognano di dosi maggiori di coltura (0,5–0,75 cc.) e di un tempo maggiore.

Con ciò si può ritenere di avere confermato dal lato sperimentale la elettività grandissima del germe da noi studiato per le sierose, polmone compreso, che secondo Buhl dev'essere considerato come una grande sierosa.

Ma noi abbiamo studiato la questione batteriologica e sperimentale non con soli intendimenti scientifici, ma per vedere ancora se fosse possibile, una volta determinato l'agente principale delle complicazioni dell'influenza e la sua azione patogena negli animali, ottenere un corrispondente siero specifico.

A questo fine abbiamo iniettato con i germi da noi isolati 2 cavalli, servendoci di due stipiti differenti, uno che si era mostrato virulentissimo per il coniglio, ed uno dotato per lo stesso animale di molto minore virulenza.

I risultati che abbiamo ottenuti sono stati abbastanza incoraggianti; con alcuni campioni di siero prelevati nelle condizioni più favorevoli si è riusciti con la dose di 2 cc. iniettata preventivamente nel coniglio per via endovenosa, a salvare dalla morte questo animale iniettato 24 ore dopo nella pleura con quantità di coltura tale da uccidere costantemente i controlli in 4-9 giorni con forme tipiche di pleuro-pericardite purulenta. Ora se questo si è ottenuto col siero di 2 cavalli che ebbero relativamente poche iniezioni vaccinanti e complessivamente quantità piuttosto piccole di coltura, anche più si potrà sperare da un ulteriore e più intensivo trattamento degli stessi soggetti.

Peraltro dobbiamo subito dichiarare che in queste esperienze il siero si mostrò possedere una stretta specificità, tanto da agire efficacemente contro il proprio stipite, ma da fallire invece contro stipiti differenti della stessa specie batterica; ciò che costituisce un grave inconveniente nella sua eventuale applicazione clinica, restringendone l'uso solo a casi speciali, a quelli in cui si trova a lottare contro lo stesso antigene, la sua efficacia pratica.

A questo inconveniente si potrà porre un rimedio con i soliti espedienti, cioè mescolando nelle volute proporzioni vari sieri provenienti da stipiti diversi, ed anche col dare allo stesso siero una certa polivalenza introducendo nel cavallo con ulteriori iniezioni di rinforzo una mescolanza di stipiti diversi.

Questa assoluta specificità del siero per la quale esso non è valido a lottare contro stipiti differenti da quello usato come antigene, per quanto provengano



tutti dalla stessa malattia ed abbiano caratteri batteriologici e biologici comuni, ci fa accogliere con molto scetticismo i risultati decantati nelle complicate dell'influenza con l'uso del siero antistreptococcico mono- e polivalente e con quello antipneumococcico, la cui distanza dall'antigene da combattere deve essere immensamente maggiore di quella del caso nostro.

Portata così la profilassi e la terapia relative alle complicate dell'influenza sopra una solida base sperimentale, sarà nostra cura verificare quale corrispondenza tali risultati sperimentali abbiano nel campo clinico.

Certo che l'ideale sarebbe quello di prevenire e di combattere la malattia principale, l'influenza, ed insieme allontanare il pericolo di complicate mortali: ma quando ciò non può farsi per l'oscurità che regna tuttora sulla natura di questa malattia, sarà sempre molto, una volta l'influenza sviluppata, d'impedire con piccole quantità di siero, complicate pleuro-polmonari, od anche di combatterle subito all'inizio del loro sviluppo. Nè, date le gravi lesioni del polmone messe in luce da uno di noi, crediamo possibile una azione curativa del siero a malattia molto avanzata, quando cioè tutto il polmone è invaso, quando poco o nulla rimane più della sua struttura, e quando si sono determinate gravi lesioni secondarie specialmente dei reni e del fegato. A questo periodo qualunque rimedio, per quanto efficace, deve rimanere insufficiente allo scopo.

Anche nell'influenza, adunque, saranno da attendersi migliori risultati da una profilassi ad azione rapida come quella procurata col siero, anzichè dall'uso di vaccini, che hanno sempre azione più lenta; come più sicuri saranno sempre i risultati della profilassi, di quelli in cui l'intervento con siero specifico avviene a complicate già sviluppate; e ciò molto più se l'inizio della cura sarà troppo tardivo, cioè quando la malattia si trova in fase evolutiva molto avanzata.

### III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PISA  
diretto dal prof. G. B. QUEIROLO

## Contributo alla conoscenza del pleuro-tifo

per il prof. EMANUELE MONDOLFO, assistente.

G... B., di 38 anni, di Pontedera, bracciante.

Il padre morì per infortunio; la madre, quattro fratelli e tre sorelle godono buona salute. Nulla di notevole in via ascendente e collaterale.

Il paziente non ha precedenti morbosì importanti, tranne la blenorragia contratta in gioventù. È forte bevitore. Ammogliatosi a vent'anni con una donna sana e robusta, ebbe da questa tre figli sani e tuttora viventi.

La malattia attuale si iniziò bruscamente il 17 aprile del 1914. Il paziente, in condizioni di perfetta salute e senza causa apprezzabile, fu improvvisamente colto da febbre elevata, cefalea, delirio. Ricoverato in Clinica il 22 aprile, furono redatte le seguenti note obbiettive:

Individuo di robusta costituzione, con apparecchio scheletrico regolare, masse muscolari valide, pannicolo adiposo sufficiente. Colorito della cute e delle muc-



cose visibili roseo-pallido; decubito indifferente. Temperatura febbrile (39°5); puls. 112, resp. 34. Agitazione intensa, delirio.

*Apparecchio respiratorio.* — Il paziente ha tosse secca, non molto frequente, ed un lieve grado di dispnea.

All'esame fisico del torace, che appare ampio e ben conformato, si nota come la metà destra si espanda in minor grado della sinistra coi movimenti respiratori. Il fremito vocale tattile è quasi del tutto abolito sull'emittoce destro, ove la percussione fa rilevare una zona di ottusità dall'angolo della scapola in basso. In corrispondenza della descritta zona di ottusità, che appare mobile coi cambiamenti di posizione dell'infermo, si nota silenzio respiratorio; al di sopra di essa si ascolta un respiro lievemente soffiante.

Una puntura esplorativa, praticata nell'ottavo spazio intercostale di destra, sulla linea scapolare, dà esito a liquido siero-fibrinoso.

*Apparecchio circolatorio.* — *Ictus cordis* nel quinto spazio intercostale di sinistra, un cm. all'infuori della linea emiclavare. Toni del cuore un po' deboli, ma netti sopra tutti i focolai di ascoltazione. Niente di speciale ai vasi del collo ed alle arterie periferiche.

*Apparecchio digerente.* — Lingua impaniata alla base, arida ed arrossata all'apice. Addome alquanto tumido e meteorico, indolente alla palpazione. Alvo stitico. Fegato debordante dall'arco costale. Non si riesce ad apprezzare la milza con la palpazione. Con la percussione si fissa il limite superiore dell'area splenica tra la settima e l'ottava costa sull'ascellare media, ed il limite anteriore sulla linea ascellare anteriore.

Le urine non contengono albumina, nè glucosio, nè pigmenti biliari. L'emocultura e la prova di Widal, eseguite in sesta giornata di malattia, risultano negative.

*Decorso.* — Le condizioni del paziente, durante i primi giorni della sua degenza nella Clinica, non presentarono notevoli modificazioni. La temperatura, a tipo continuo-remittente, si mantenne fra i 39° e i 40°, con oscillazioni non superiori ad un grado; nè si ebbero a notare sensibili modificazioni riguardo alle curve del polso e del respiro. Per quattro giorni, senza interruzione alcuna, perdurò intenso l'eccitamento psico-motorio, accompagnato da fenomeni allucinatori e da delirio, con particolare impronta erotica. Dipoi, al 10° giorno di malattia, cessò il delirio quasi ad un tratto, subentrando una calma perfetta ed una reintegrazione totale della coscienza.

Mentre le descritte turbe psichiche andavano così rapidamente dileguandosi, i fenomeni obbiettivi del torace vieppiù si accentuavano: più stizzosa e frequente la tosse, più abbondante la quantità dell'essudato nella cavità pleurica di destra.

Il 2 maggio (15° giorno di malattia) decisi di praticare la toracentesi, con la quale estrassi grammi 1400 di liquido, avente i medesimi caratteri di quello sin dall'inizio prelevato con la puntura esplorativa.

Frattanto la sierodiagnosi e l'emocultura, ripetute in 12ª giornata di malattia, riuscirono positive per il bacillo di Eberth; e, con l'esame batteriologico eseguito sul liquido pleurico estratto, si ottennero colonie di bacilli tifici in cultura pura.

La terapia, durante questo periodo, fu diretta a provocar la diuresi e a sostenere la funzione cardiaca.

Tra la fine del terzo settenario ed il principio del quarto la curva termica incominciò ad abbassarsi notevolmente, con forti remissioni mattutine. In questo frattempo l'infermo ebbe ripetute epistassi e qualche moderata enterorragia.

Il versamento pleurico, dopo la toracentesi del 2 maggio, si riprodusse rapidamente, ed in breve raggiunse la spina della scapola. Dal livello di questa in basso notavasi abolizione del fremito vocale tattile, ottusità lapidea, silenzio respiratorio. Ciò nondimeno la frequenza del polso e del respiro non raggiunse gradi troppo elevati, nè l'infermo ebbe a presentare turbe subbiettive di qualche importanza: talchè, mantenendosi buono lo stato generale e permanendo stazionaria, anche in seguito, la quantità dell'essudato, mi astenni per alcun tempo da un nuovo intervento, limitando i provvedimenti terapeutici alla revulsione locale ed alla somministrazione di sostanze diuretiche. Soltanto alla fine del 7° sette-



nario, essendo la temperatura quasi discesa alla norma, e già spontaneamente ridottosi il volume del versamento, praticai una seconda toracentesi, con la quale estrassi cm.<sup>3</sup> 450 di liquido. In seguito a quest'ultimo intervento la malattia volse a guarigione, con rapido riassorbimento dell'essudato, regressione e scomparsa dai fenomeni generali e locali. Definitivamente apiretico il 16 di giugno, l'ammalato, dopo una normale convalescenza, lasciava la Clinica il 5 luglio 1914.

\* \* \*

Le localizzazioni pleuriche concomitanti alla febbre tifoide eran già note prima dell'epoca batteriologica, quantunque non del tutto chiarite nel riguardo della patogenesi loro (Spiegel, Louis, Twedie).

Il primo caso di febbre tifoide con pleurite iniziale (pleuro-tifo), senza però il reperto batteriologico, fu pubblicato nel 1881 da Lecorché e Talamon.

Rendu e de Gennes per i primi, nel 1885, isolarono il bacillo di Eberth da un pio-pneumotorace in un tifoso. Altre osservazioni consimili furono riferite da Valentini (1889), Loriga e Pensuti (1890), Mya e Belfanti (1898). Nella tesi di Labiche (1889) trovansi raccolti altri esempi di pleuriti tifose (casi di Charrin e Roger, Fernet, Kelsch, Dineur, Weintrand, Besson, Achard, Iemma). Seguono le osservazioni di Souques, Remlinger, Sacquépée, Finley, Macaigne e Théry, ecc.

Le opinioni degli autori non sono concordi circa la frequenza con cui le pleuriti tifose si manifestano. Liebermeister le riscontrò nel 4 % dei casi di febbre tifoide. Alcuni danno cifre più basse, oscillanti fra il 1/2 e il 2 % (Lears, Fraenkel, Louis, Mac Crae, Lesné e Ravaut); altri, per esempio Heymann, riferiscono percentuali assai più elevate (14 %). Sembra non sia estraneo, a crear tali differenze, il genio epidemico (Finley).

Si ritiene generalmente che il sesso *maschile* sia in particolar modo predisposto a questa complicità morbosa. Dieci, ad esempio, sulle undici osservazioni raccolte da Labiche e 18 sulle 19 riferite da Remlinger appartengono al sesso maschile.

Anche l'età adulta figura fra le cause predisponenti; sebbene debba considerarsi che, appunto in questa età, suole attecchire con maggior frequenza la infezione eberthiana.

Fu anche notata, nella grande maggioranza dei casi, la localizzazione della pleurite a sinistra; e se ne volle attribuire la causa alla vicinanza della milza, vero e proprio ricettacolo di germi. Ad appoggio di questa opinione Labiche ricorda il caso di Merklen, nel quale una pleurite purulenta erasi manifestata in concomitanza con un ascesso splenico.

\* \* \*

Le pleuriti insorgono, di solito, verso la fine del tifo (casi di Charrin e Roger, Fernet, Dineur, Weintrand, Ménétrier, Achard, Remlinger, Sacquépée), ovvero durante la convalescenza, determinando allora il così detto *pleuro-tifo di ricaduta* (Dopter): di quest'ultima forma clinica offrono caratteristici esempi i casi descritti da Loriga e Pensuti, Warburg, Remlinger, Siredéy, Dopfer.

La pleurite può talvolta, sebbene assai più di rado, rappresentare la sindrome iniziale di un tifo (pleuro-tifo), come appare nel caso da me riferito e nei seguenti di Remlinger, che per sommi capi riassumo:



1°) Un soldato di 22 anni, senza precedenti importanti, veniva colto da dolore puntorio a sinistra, cefalea, febbre alta. Ricoverato all'ospedale quattro giorni dopo, si riconobbero i segni fisici di un modico versamento nella pleura di sinistra. Ma ciò che sorprende, non sembrando abituale nel decorso di una comune pleurite, erano lo stato di prostrazione dell'infermo, la spiccata anoressia ed il successivo stabilirsi di una sintomatologia intestinale. Al 9° giorno comparvero macchie di roseola, e la prova di Widal risultò positiva. Il liquido pleurico, di aspetto siero-ematico, aveva un potere agglutinante circa uguale a quello del sangue (1 : 40-1 : 50); coltivato in brodo e in gelatina, dava sviluppo a bacilli tifici in cultura pura. La malattia si svolse in un periodo di tre settimane; il versamento si riassorbì spontaneamente.

2°) Soldato di 22 anni. Inizio della malattia brusco, con dolore puntorio, tosse, dispnea, versamento pleurico sierofibrinoso a sinistra. Anoressia, lingua saburrata, diarrea. Puls. 84; temp. 39°. Successivamente si accentuano i fenomeni intestinali e nervosi; al 10° giorno roseola e Widal + 1 : 100. Bacilli tifici in cultura pura nel liquido pleurico, avente un potere agglutinante più debole di quello del sangue (1 : 40 invece che 1 : 100). Inoculazione alla cavia con esito negativo per la tubercolosi. Guarigione entro un mese, con riassorbimento spontaneo del versamento.

3°) In un soldato di 23 anni compare una pleurite destra, che, per l'inizio lento e insidioso, per l'aspetto siero-ematico del versamento, è dapprima ritenuta di natura tubercolare. In tale concetto si alimenta l'ammalato: la temperatura si eleva, si manifestano epistassi e lo stato generale si aggrava. Una epidemia tifica, allora in atto, suggerisce la prova di Widal, che risulta positiva. Dieta rigorosa; lento riassorbimento dell'essudato, guarigione. Dal liquido pleurico si ottiene il bacillo di Eberth; l'inoculazione alla cavia riesce negativa.

4°) Inizio subdolo, come nel precedente caso. Si notano i segni di un versamento pleurico siero-fibrinoso a destra. Esistono però fenomeni generali gravi, stato adinamico, disturbi dell'apparecchio digerente, roseola. L'esame del liquido pleurico fa riconoscere il bacillo di Eberth. Prova di Widal + 1 : 40. Potere agglutinante del liquido pleurico nullo (perfino all'1 : 10). Riassorbimento graduale dell'essudato; guarigione.

La pleurite tifica può altresì manifestarsi, come dimostrarono Charrin e Roger, Klesch e Lehars, senza la concomitanza di lesioni degli organi addominali: può cioè, nel riguardo anatomo-patologico, rappresentare la localizzazione primaria ed unica della infezione eberthiana.

Nelle osservazioni pubblicate da Charrin e Roger e da Klesch trattavasi di individui affetti da tubercolosi polmonare, nei quali erasi manifestata una pleurite emorragica. Il liquido pleurico conteneva, nel caso di Charrin e Roger, bacilli tifici in cultura pura; in quello di Klesch bacilli tifici associati a bacilli di Koch. In ambedue i casi la necropsia dimostrò la presenza di lesioni tubercolari molteplici e l'assenza assoluta di qualsiasi lesione tifica.

Cosicchè dobbiamo considerare, nel pleuro-tifo, due processi morbosi ben differenziati: una sindrome clinica in cui ad una iniziale pleurite seguono i fenomeni propri del tifo (casi di Remlinger), ed una forma, assai più rara, nella



quale la flogosi pleurica è l'unica alterazione anatomica prodotta dal bacillo di Eberth nell'organismo (casi di Charrin e Roger e di Klesch).

La sintomatologia delle pleuriti tifose non differisce, sostanzialmente, da quella delle pleuriti d'altra natura. L'inizio talora è brusco, con violento dolore puntorio, con brividi, con rapida ascensione termica; talora invece è subdolo e senza importanti fenomeni subiettivi.

Il versamento può essere sierofibrinoso, purulento, siero-ematico o nettamente emorragico. Possono osservarsi anche pleuriti secche. È da notare che, nelle pleuriti tifose purulente, non fu mai riscontrato l'edema della parete toracica (Remlinger).

\*\*

L'ammalato G... P., come rilevasi dalla storia clinica sopra riferita, presentava, al momento del suo ingresso nell'ospedale, i segni fisici di un versamento liquido libero nella cavità pleurica di destra. Una puntura esplorativa confermava questo reperto semeiotico, dimostrando la esistenza di un liquido di aspetto citrino, avente i caratteri di un essudato.

Ma le condizioni generali dell'infermo erano tali da consigliarci di spingere più oltre la investigazione clinica, soprattutto nel riguardo etiologico della affezione pleurica in atto. Anzi tutto il P. presentava fenomeni generali gravi ed uno stato delirante, che, insorto all'inizio della malattia, permaneva immutato. Esisteva inoltre, nel nostro infermo, un discreto tumore di milza.

Questi fenomeni mi indussero a praticare l'esame batteriologico del sangue e la sierodiagnosi per il tifo e per il gruppo dei tifo-simili: ambedue le ricerche, riuscite una prima volta negative (6° giorno di malattia), diedero dipoi risultato positivo per il bacillo di Eberth (12° giorno).

Trattavasi adunque di un tipico caso di pleuro-tifo, nel quale, come nelle osservazioni di Remlinger già ricordate, la pleurite aveva aperto la scena morbosa in modo brusco, con temperatura alta e con imponente corteo di fenomeni generali. Qui è da notare inoltre l'intenso delirio nel periodo d'invasione della malattia, il che non è molto frequente nella febbre tifoide. Sono tuttavia noti alcuni casi, nei quali il delirio comparve ancor prima della febbre, e fu talvolta così intenso, da indurre in errori diagnostici (Murchison, Mendel, Motet, Bucquoy, Hanot, Baccarani, citati da Luschi).

Nel 2° e nel 3° settenario si verificarono, come è riferito nella storia clinica, sintomi propri della febbre tifoide (tumore di milza, epistassi, enterorragie). La malattia ebbe una evoluzione complessiva di otto settenari, con decorso assai mite ed esito in guarigione.

Il caso che ho riferito conferma la regola generale circa la prognosi delle pleuriti tifose, che cioè questa è tanto più benigna, quanto più precoce è la pleurite. Fu anche detto che, talvolta, al pleuro-tifo seguì una forma abortiva di febbre tifoide (Nordmann). È stata invece notata, nelle pleuriti comparse nel periodo di stato e specialmente in quelle tardive della convalescenza, una maggior tendenza alla trasformazione purulenta dell'essudato (Remlinger).

L'esame batteriologico del liquido pleurico, nel caso del nostro paziente, rivelò la presenza del bacillo di Eberth in cultura pura, come nelle osservazioni



di Loriga e Pensuti, Charrin e Roger, Fernet, Weintrand, Achard, Remlinger, Dopter.

Più frequentemente il bacillo tifico fu ritrovato nel liquido pleurico in associazione con stafilococchi e con streptococchi (Stintzing, Meoni), ovvero con stafilococchi e pneumococchi (Leube, Fraenkel).

Degna di essere ricordata è l'osservazione di Macaigne e Théry, concernente un caso di pleurite saccata e polimorfa. In una sacca esisteva liquido ematico con colibacilli, in un'altra liquido purulento con bacilli tifici. Gli autori interpretarono lo strano reperto ammettendo che, per causa della infezione tifica, il *bacterium coli* abbia potuto migrare dall'intestino nella pleura.

Può anche avvenire, in alcuni casi, che le culture del liquido pleurico rimangano sterili (Levi, Vincent).

In uno stesso ammalato, in periodi diversi, può verificarsi la presenza o l'assenza del bacillo tifico nell'essudato: talchè, come afferma Widal, non è possibile escludere, pel solo fatto della sterilità dell'essudato, la natura tifosa di una pleurite che si sta svolgendo nel decorso di una febbre tifoide.

È utile, allora, ricorrere al criterio citologico. Un reperto di polinucleari e di cellule endoteliali in prevalenza depone, secondo Levi e Widal, per l'origine tifosa della pleurite: giacchè la persistenza di cellule endoteliali, in un versamento che si sviluppa nel decorso di un tifo, attesta la mancanza della neomembrana, la quale invece esiste sempre nella pleurite tubercolare (Widal).

Per la diagnosi differenziale con le forme tubercolari si deve anche praticare, s'intende, la prova della inoculazione alla cavia.

Alcuni autori ritengono che la presenza del bacillo di Eberth nell'essudato ne ostacoli il potere agglutinante, annullandolo talvolta completamente, come nel caso osservato da Ménétrier.

Remlinger trovò in un caso agglutinazione negativa all'1 : 10, anche rispetto al bacillo isolato dal liquido pleurico, mentre il siero di sangue agglutinava i bacilli tifici all'1 : 40. Souques ebbe agglutinazione negativa in due osservazioni.

In altri casi, invece, il liquido pleurico rivelò una reazione agglutinante nettamente positiva. Widal, ad esempio, osservò un potere agglutinante talvolta eguale, ma più spesso inferiore a quello del siero di sangue. Analoghi risultati ebbe Finley.

In un caso di Achard il liquido pleurico agglutinava i bacilli tifici ad una diluizione 10 volte maggiore rispetto al siero di sangue. Ciò avveniva all'inizio della malattia; successivamente il potere agglutinante del siero andò aumentando, fino ad uguagliare quello dell'essudato. In un'altra osservazione, pure di Achard, l'agglutinazione mediante il liquido pleurico si mantenne costantemente positiva, anche due mesi dopo la guarigione del tifo.

#### BIBLIOGRAFIA.

ACHARD. *Pleurésies typhoïdiques*. « La Semaine Médicale », 1898, p. 417.

BESSON. « Revue de Médecine », 1897.

CHARRIN et ROGER. *Présence du bacille d'Eberth dans un épanchement pleural hémorragique*. Soc. méd. des Hôp., 1891.

COURMONT. *Repartition, formation et destruction de la substance agglutinante chez les typhiques*. Compt. rendus de la Soc. de biol., 20 fév., 20 et 27 mars 1897.



- DINEUR. *Le séro-diagnostic dans la fièvre typhoïde*. Bulletin de l'Académie Royale de médecine de Belgique, 1897.
- DOPTER. *Pleuro-typhus de rechute*. Soc. méd. des Hôp., séance du 13 nov. 1903.
- FERNET. *Un cas de pleurésie sérofibrineuse avec bacilles d'Eberth*. Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp., 15 mai 1891.
- FINLEY. *Typhoid pleurisy*. « The Lancet », n. 4651, 1912.
- KELSCH. *Pleurésie déterminée par le bacille de la fièvre typhoïde*. Acad. de médecine, 23 fév. 1892 e « Semaine Méd. », 1892, p. 73.
- LABICHE. *Des pleurésies à bacille d'Eberth*. Thèse de Paris, 1899.
- LECORCHÉ et TALAMON. *Etudes médicales faites à la maison*. Dubois, 1881.
- LEVI. *Cytologie d'un cas de pleurésie typhoïdique*. Soc. méd. des Hôp., séance 6 nov. 1903.
- LORIGA e PENSUTI. *Pleurite da bacillo del tifo*. « Riforma Medica », 1890.
- LUSCHI. *Criteri diagnostici della febbre tifoide*, Pisa, 1910.
- MACAIGNE e THÉRY. « Gazette des Hôp. », n. 35, 1913.
- MÉNÉTRIER. *Fièvre typhoïde compliquée de pleurésie droite. Réaction agglutinative du sérum sanguin; pas de réaction agglutinative du sérum de l'épanchement*. Soc. méd. des Hôp., 19 déc. 1896.
- MEONI. *Pleuriti tifose*. « Rivista critica di Clinica Medica », 1<sup>o</sup> marzo 1913.
- MICHEL. *Contributo allo studio clinico delle pleuriti tifoidiche*. Tesi di Parigi, 1899-1900.
- MYA e BELFANTI. *Giornale della R. Accad. di Med. di Torino*, 1898.
- REMLINGER. *Contribution à l'étude du pleuro-typhus et des pleurésies à bacille d'Eberth*. « Revue de Médecine », 1900, pag. 998.
- RENDU et DE GENNES. *Fièvre typhoïde grave ataxo-adinamique. Broncopneumonie suivie d'un développement insidieux d'une pleurésie ecc.* Soc. clinique, 1885.
- SACQUEPÉE. *Ictère infectieux typhoïdique, rechute sous forme de fièvre typhoïde compliquée de pleurésie sèro-fibrineuse et de pleurésie hémorragique*. Soc. méd. des Hôp., 23 déc. 1910 (« Semaine Méd. », n. 52, 1910).
- SIREDEY. *Sur un cas de pleurésie à bacilles d'Eberth*. Soc. méd. des Hôp., 12 octobre 1900.
- SOUQUES. *Sur deux cas de pleurésie typhoïdique*. Soc. méd. des Hôp., séance du 19 janv. 1900.
- TALAMON. « Médecine moderne », 1891.
- VALENTINI. « Berliner klin. Woch. », 1889.
- VINCENT. *Cytologie et signification des pleurésies typhoïdiques*. Société de Biologie, séances 31 oct. et 7 nov. 1903.
- WEINTRAND. *Ein Fall Typhusbacillen-Empyem*. « Berliner klin. Woch. », 1893, p. 345.
- WIDAL. *Trois cas de pleurésie typhoïdique*. Soc. méd. des Hôp., séance du 27 juillet 1900.
- WIDAL et SICARD. *Variations de la propriété agglutinante dans le liquide pleural des typhiques*. Soc. méd. des Hôp., séance du 11 déc. 1896.

#### IV.

### La malaria nell'ospedale militare « Mantegna », di Milano nell'anno 1918

per il prof. C. PEZZI, maggiore medico, dirigente.

L'anno scorso, su questo stesso Giornale, ho pubblicato in collaborazione con l'aspirante medico G. Polti (1) alcune note sui casi di malaria osservati allo ospedale militare *Mantegna* di Milano nell'anno 1917. Il prolungarsi della guerra durante l'anno 1918 mi ha permesso di seguire un numero più ragguardevole di ammalati; credo quindi non privo di interesse riassumere i dati statistici, qualche osservazione clinica, le ricerche di laboratorio e alcune considerazioni sulla cura.



Malgrado le intense misure profilattiche la malaria piuttosto che diminuire è andata aumentando, fenomeno in parte dovuto alla presenza di truppe numerose in nuovi focolai d'infezione. Sebbene le necessità militari abbiano, a un dato momento, costretto il nostro esercito a modificare il proprio fronte evacuando zone fortemente malariche quali il litorale adriatico di Monfalcone, il medio e il basso Isonzo, pur tuttavia la nuova linea ha trovato sul basso Piave una plaga altrettanto febbrigena. La maggior parte, infatti, dei casi di prima infezione, ricoverati all'ospedale, provenivano da questa regione e si constatarono indifferentemente casi di terzana benigna e di terzana maligna. Il numero totale dei malarici raggiunse nell'anno la cifra di 131, cifra superiore a quella dell'anno precedente, il che si spiega in parte, io credo, con il dilagare del contagio e con il fatto che l'ospedale Mantegna funzionò anche come ospedale in certo qual modo sussidiario di quello specializzato. Come nell'anno 1917, un buon numero di ammalati vennero inviati con la diagnosi di tifo o con quella di influenza allo scoppio dell'epidemia. Certo, in alcuni casi, si trattava di una diagnosi per così dire automatica. I medici del distretto o dei corpi, costretti a smistare subito gli ammalati, si alleggerivano, basandosi sul solo criterio della febbre, di ogni indagine accurata, inviando così i febbricitanti per sospetto di infezione tifoide o di influenza al reparto specialmente adibito al ricovero di tali pazienti. Ma in molti casi gli ammalati provenivano da altri ospedali dove la degenza si era protratta per alcuni giorni. Ciò lascia supporre che una parte del mondo medico non si sia ancora famigliarizzata con l'infezione palustre, specie con quella dovuta al *plasmodium praecox*, d'onde tutte le gravi conseguenze che una tale insufficienza diagnostica può far prevedere.

		Gennaio	Febbraio	Marzo	Aprile	Maggio	Giugno	Luglio	Agosto	Settembre	Ottobre	Novembre	Dicembre	Numero totale 1918
Terzana benigna	primitive	—	—	—	—	—	1	3	11	7	2	3	1	28
	recidive.	2	2	—	1	15	24	14	5	1	—	—	—	65
Terzana maligna	primitive	—	—	—	—	—	—	—	7	8	1	3	7	26
	recidive.	—	—	1	—	—	—	—	1	1	—	—	—	3
Terzana mista .	primitive	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1
	recidive.	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	1
Quartana . . . .	primitive	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	1
	recidive.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—



Sui 131 casi di malaria l'esame del sangue venne praticato in 125, negli altri 6 si trattava di individui che avevano presentato degli accessi febbrili prima di entrare all'ospedale e che durante la loro degenza furono sempre apiretici. I parassiti della malaria vennero ritrovati in tutti i 125 soggetti esaminati e nella grandissima maggioranza dei casi a un primo esame, ciò che indica la grande facilità della ricerca microscopica. Mai si è avuto bisogno di ricorrere a degli esami con forti quantità di sangue, seguendo il metodo delle gocce dense di Ross. La colorazione venne eseguita con il metodo Romanowsky (modificazione Leishman), ricorrendo ai prodotti *Soloid* della ditta Burroughs Welcome, prodotti che oltre a dare dei risultati molto soddisfacenti presentano il vantaggio di una colorazione rapida.

La tabella riproduce i 125 casi di malaria identificati al microscopio. A un primo sguardo si rileva come nella terzana benigna predominarono le recidive; 65 casi su 28 di febbri primitive. Nella terzana maligna invece si ebbero soli 3 casi di recidive e 26 malarie primitive. Si osservarono 2 casi di terzana mista e 1 caso di quartana.

E qui apro una parentesi desiderando spiegarmi sul valore del termine *malaria primitiva* o *recidiva* da me adoperato. Nella *malaria primitiva* rientrano, oltre evidentemente alle manifestazioni febbrili provocate dalla penetrazione iniziale dello ematozoo, anche quegli accessi che si svolgono nei primi periodi — prime settimane o primi mesi della malattia — le così dette recidive a breve scadenza. Con il termine *recidiva* intendo invece quella febbre malarica che si ripresenta dopo lunghi mesi, a primavera più o meno inoltrata o al principio dell'estate, la recidiva a lunga scadenza di Grassi. Come ha ben dimostrato Ascoli (2) non si tratta di reinfezioni, ma di recidive che costituiscono *un anello di congiunzione tra la malaria d'un anno e quella dell'anno successivo*. In una parola la malaria primitiva è quella che si svolge in generale nel primo anno dell'infezione, la recidiva invece è quella che ricompare a maggio o giugno in un soggetto che ha presentato la malaria nello anno precedente. Tali febbri Ascoli giustamente chiama *preepidemiche*; esse preparano, infatti, l'alimento agli anofeli i quali propagheranno poi il contagio in altri soggetti, avendosi così l'epidemia di nuove malarie primitive. La malaria primitiva e la recidiva si distinguerebbero anche per le modalità di sviluppo dello ematozoo. Nella prima l'ematozoo si sviluppa seguendo il ciclo asessuale, *schizogonia*; nella seconda il ciclo sessuale, *sporogonia*, per partenogenesi dei macrogameti (Schaudinn e Grassi).

Certo, bisogna andar cauti nell'ammettere una recidiva così intesa, una reinfezione essendo sempre possibile. Ma quando il paziente ha già sofferto l'anno prima la malaria, quando la febbre riappare in un'epoca in cui gli anofeli sono scarsi o mancano, con accessi più regolari, più periodici, la diagnosi di recidiva s'impone, tanto più se il soggetto da un po' di tempo non abitava più in zona malarica.

Se, chiudendo la parentesi, noi diamo uno sguardo alla tabella noi rileviamo come nella terzana benigna le recidive, pur iniziandosi sin dal gennaio, raggiungono il più gran numero nel maggio, nel giugno e nel luglio, le primitive invece dominano soprattutto nell'agosto e nel settembre. Quest'ultime poi furono molto meno numerose (28) delle altre (65). In una maniera opposta si comportarono le terzane maligne in cui le recidive furono eccezionali (3) e molto più numerose



le primitive (26). Il fatto non avrebbe importanza a prima vista e potrebbe essere considerato come una pura accidentalità se non si tenesse conto delle località dove gli ammalati di terzana benigna recidiva contrassero la prima infezione. Nella maggioranza dei casi si trattava di soldati che l'anno prima avevano avuto la malaria sul basso Isonzo o nelle zone di Monfalcone o d'Aquileia. Un buon numero però, e cioè 14, avevano avuto la malaria in Albania e 1 in Macedonia. In queste località domina il *plasmodium praecox* o almeno la grandissima maggioranza dei malarici primitivi provenienti da queste località e esaminati nel 1917 e nel 1918 erano affetti da terzane maligne. Come spiegare quindi che le terzane benigne recidive furono così numerose nel 1918 nei soldati reduci dall'Albania o dalla Macedonia, mentre le terzane maligne recidive sono state così rare? Un fatto analogo è stato constatato su più vasta scala da alcuni autori francesi. Garin (3) per esempio durante l'estate e l'autunno del 1916 in 327 soldati malarici dell'esercito d'oriente ha trovato in 263 casi il *plasmodium falciparum* o *praecox*, ossia nell'80 % e in 54 il *plasmodium vivax*, ossia nel 16 %. Invece in 733 esami positivi praticati in Francia dal maggio al luglio del 1917 lo stesso autore ha trovato in 707 il *plasmodium vivax*, cioè nel 97 %, in 19 il *plasmodium praecox*, cioè nel 2 % e in 7 le due varietà unite insieme. Per Garin e altri autori francesi una tale sostituzione di speci si spiegherebbe facilmente con la teoria *unicista*, anzi ne sarebbe una prova. Secondo questa teoria, difesa da Laveran, le diverse varietà d'ematozoo deriverebbero le une dalle altre. Garin con altri ammette, infatti, che il *plasmodium falciparum* e il *plasmodium vivax* costituiscono una sola e stessa specie. Più si è vicini alla fase iniziale dell'infezione e più è elevata la percentuale della forma *plasmodium praecox*; più si è lontani e più invece prende il sopravvento su questa la forma *plasmodium vivax*. Il *plasmodium vivax* starebbe a indicare delle forme parassitarie evolute, adattate al parassitismo nell'organismo umano.

Alla teoria *unicista*, difesa specialmente dalla scuola francese con a capo Laveran, la scuola italiana oppone la teoria *pluralista* ossia delle varie speci ben distinte d'ematozoo. I limiti imposti dal presente lavoro non mi permettono di addentrarmi nell'esame dei vari criteri che militano in favore della teoria italiana, criteri morfologici, biologici, clinici e soprattutto sperimentali. Rimando il lettore, che l'argomento potesse interessare, ai capitoli VI e VII del testo così autorevole del prof. Ascoli sulla *Malaria*. Non posso però astenermi dal fare alcune considerazioni. Non si può negare che individui i quali, durante una determinata stagione estivo-autunnale, hanno presentato una terzana maligna, come i soldati dell'esercito d'oriente, rimpatriati abbiano presentato poi nell'anno successivo in gran numero delle recidive con febbri dovute al *plasmodium vivax*. Osservazioni già vecchie e osservazioni più recenti che la guerra ha permesso di fare su vastissima scala e che io stesso ho potuto controllare in limiti più modesti, confermano il fatto. Ma, se il fatto è vero, nulla prova che l'interpretazione data dagli autori francesi e cioè della trasformazione del *plasmodium praecox* nel *plasmodium vivax* sia esatta. In primo luogo nella malaria all'inizio non si trova esclusivamente il *plasmodium praecox*. Ciò potrà in gran parte verificarsi in certe zone fortemente malariche, come quelle dell'oriente europeo. Ma in Italia le febbri primitive che noi abbiamo osservato e contratte specialmente sul basso Piave, zona del resto fortemente in-



fetta, erano in prevalenza costituite nell'anno 1918 da terzane benigne; 18 infatti erano dovute al *plasmodium vivax*, 10 al *plasmodium praecox*. Inoltre, se le recidive di terzana maligna sono più rare, certo non mancano. Queste constatazioni sono quindi in aperto contrasto con il principio generale della teoria unicista; ma altre prove più dirette sono fornite dai risultati ottenuti nella malaria sperimentale. Anofeli infetti con sangue ricco di *semilune* riprodussero, pungendo l'uomo, la terzana maligna; anofeli infetti con sangue ricco di *plasmodium vivax* riprodussero la terzana benigna e la terzana doppia nel caso di anofeli infetti con diverse generazioni parassitarie. Dall'esperimento risulta pure come due speci possano, iniettate nell'uomo, vivere distinte sebbene una sola si riveli con il tipo febbrile caratteristico; in generale una determinata forma parassitaria ostacola lo sviluppo di un tipo differente. L'esperimento, infine, prova come iniettando diversi tipi parassitari, questi tendono, come in clinica, piuttosto a succedersi che a sovrapporsi.

Tali ricerche sperimentali, dovute in gran parte a autori italiani, permettono di interpretare il fatto enunciato più sopra e cioè che gli ammalati di terzana maligna, contratta specialmente nelle zone tropicali, o nelle regioni malariche dello oriente europeo, rimpatriati presentano spessissimo nell'anno seguente una recidiva di terzana benigna. Nelle regioni a malaria intensa si trovano le due varietà d'ematozoo, il *plasmodium praecox* e il *vivax*. La zanzara inocula all'uomo probabilmente le due forme parassitarie, come lo provano del resto molti casi di terzana mista. Il *plasmodium praecox* più virulento prende dapprima il sopravvento, ma a poco a poco, con tutta probabilità, si formano negli umori delle sostanze che inhibiscono lo sviluppo ulteriore dell'ematozoo; più tardi quindi il *plasmodium vivax* potrà moltiplicarsi dando luogo a una recidiva che non sarà più di terzana maligna, ma di terzana benigna.

Certo l'interpretazione che ho esposto, e che del resto non è nuova, non è scientificamente dimostrata, ma appare più conforme alla realtà, appoggiandosi su criteri clinici e sperimentali di non dubbio valore. È da augurarsi che i perfezionamenti nella tecnica delle reazioni umorali permettano di apportare la prova definitiva della sua esattezza.

\* \* \*

All'infuori della terzana maligna, di cui riporterò più innanzi alcuni casi, nulla di particolarmente interessante mi è stato dato di osservare nelle altre varietà di malaria. Ho potuto osservare un solo caso di quartana in un soggetto tubercoloso (apirettico), proveniente da un paese (Linate al Lambro) nelle vicinanze di Milano, regione un po' paludosa. Non aveva mai sofferto di malaria e questa si manifestò nel mese di novembre con il tipo febbrile della malaria semplice. L'esame del sangue, praticato durante il primo accesso, svelò le caratteristiche forme a *margherita* del Golgi; il secondo accesso si presentò tre giorni dopo e la febbre fu poi troncata dal chinino.

Dei 28 casi di terzana benigna primitiva osservati, la grandissima maggioranza (21) sono state contratte sul basso Piave, 4 nei dintorni di Milano, 2 a Mestre, e 1 a Foggia.

Dei due casi di terzana mista, in uno si trattava di malaria recidiva, nell'altro



di malaria primitiva. Nel primo caso, insieme a numerose forme anulari giovani, adulte e mature del *plasmodium vivax*, alcuni globuli rossi non ingranditi erano parassitati da 2-3 anelli esili del *plasmodium praecox*. L'andamento febbrile quotidiano, ma nettamente intermittente lasciava presumere che solo gli ematozoi della terzana benigna erano in atto. Nel secondo caso invece gli anellini del *plasmodium praecox* erano più numerosi e la curva febbrile riprodotta sulla figura 1, mostrando degli accessi subentranti e degli accessi nettamente intermittenti, lascia presumere che le due varietà di ematozoo erano contemporaneamente in causa.

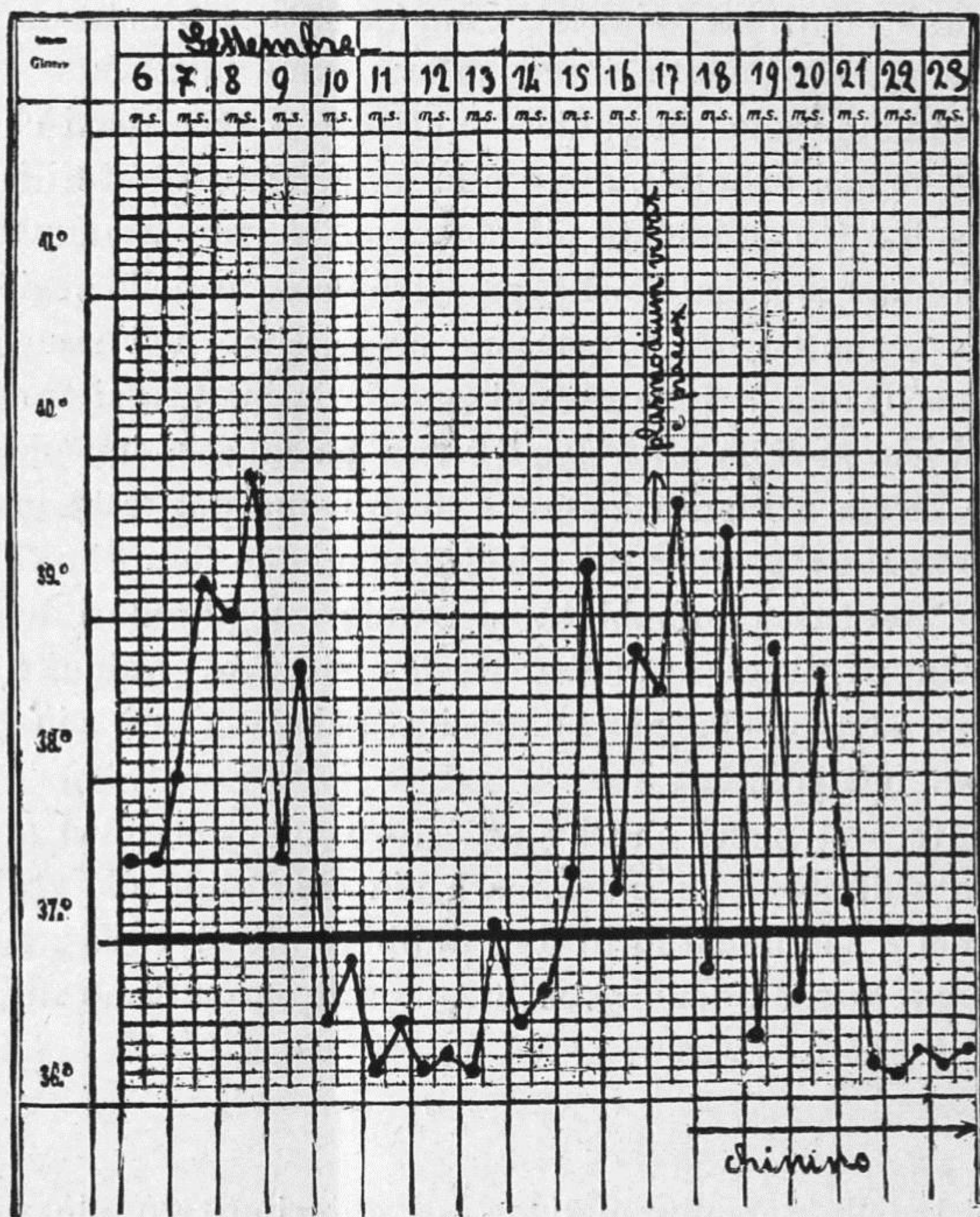


Fig. 1.

*Terzana maligna.* — I casi di terzana maligna osservati nel 1918 furono 29, di cui 3 casi erano recidive; 2 ammalati provenivano dall'Albania, 1 dalla Macedonia. Dei 26 casi di terzana maligna primitiva, 12 provenivano dal basso Piave, 5 dall'Albania, 2 dalla Macedonia, 2 dalle vicinanze di Milano, 3 dalla bassa Italia, 1 da Roma (campagne), 1 da Grosseto. Delle varie speci di malaria, la terzana maligna essendo quella che più facilmente dà luogo a uno stato infettivo grave con temperatura subcontinua ne risulta che spessissimo la forma morbosa viene attribuita a una infezione tifoide con conseguenze a volte irreparabili per l'ammalato. Come ben osserva Ascoli, oggi il medico è in grado di diagnosticare presto e di curare efficacemente la malaria così che, ben di rado, in mani esperte, diventa subcontinua. Se una tale tendenza si manifesta il chinino rapidamente la modifica



deviando la febbre verso l'*intermittenza*, ciò che si ottiene pure nei casi in cui la febbre è subcontinua dall'inizio. Ma attualmente, per il dilagare dell'infezione palustre e soprattutto per le condizioni speciali create dalla guerra che ha fatto affluire in gran numero i malarici in zone immuni o quasi, dove il medico è spesso poco famigliarizzato con il processo morboso, molti casi di febbre subcontinua da *plasmodium praecox* sono erroneamente riportati all'infezione *eberthiana*. Certo l'occhio abituato può diagnosticare una febbre subcontinua malarica dall'esame della tabella termoscopica; il fenomeno della subentranza, gli accenni all'intermittenza, le forti remissioni che mancano quasi mai, rivelano la natura del morbo. È da augurarsi

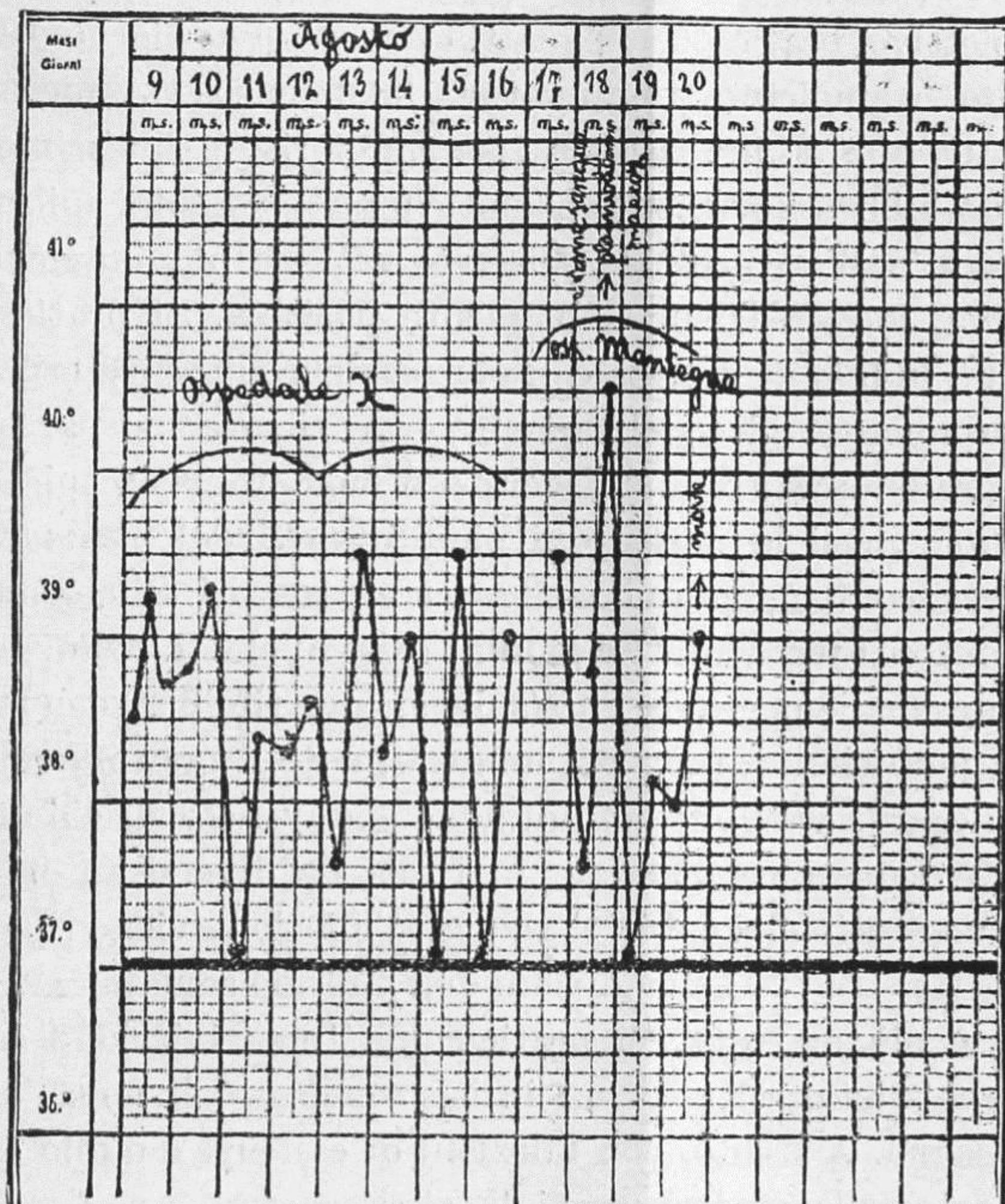


Fig. 2.

però che, come linea di condotta generale, il medico debba oggi, per atto riflesso, pensare subito a una terzana maligna piuttosto che al tifo ogni qual volta si trovi in presenza di una febbre ad andamento continuo, tanto più se si tratta di un soldato o di un cittadino che ha prestato servizio militare in zona di guerra o nei paesi della bassa Italia o d'Oriente. Dovrà quindi procedere o far procedere immediatamente all'esame del sangue il quale, se positivo per l'ematozoo, gli permetterà una cura precoce e quindi sicura. Se l'esame è negativo dovrà praticare o far praticare un'emocoltura per stabilire se si tratta di tifo; nei casi, infine, e sono eccezionali, in cui le ricerche biologiche falliscono si comporterà come se si trattasse di malaria. Ciò facendo potrà veramente salvare delle vite umane; nel maggior numero dei casi, infatti, la terzana maligna uccide per mancanza della terapia adatta, precocemente istituita. E mi permetto di insistere perchè nell'anno 1918,



malgrado il piccolo numero di terzane maligne osservate, 3 furono mortali e la malaria ne fu la causa diretta.

Nel primo caso si trattava di un soldato proveniente dal basso Piave. Venuto a Milano in licenza, il 4 agosto si ammala con febbre. Il giorno 8 venne trasportato in un ospedale militare, dove rimase sino al giorno 16, presentando la curva febbrile riprodotta sulla tabella della figura 2. Durante la degenza si eseguì la ricerca del bacillo di Koch nel sangue che fu negativa e successivamente furono negative l'emocoltura e la prova dell'agglutinazione per l'Eberth e i paratifi. Per sospetto di febbre tifoide venne inviato la sera del giorno 17 all'ospedale Mantegna.

All'esame obbiettivo, praticato nel mattino successivo giorno 18, si constata: individuo abbattuto, sonnolento, temperatura 38,8 polso 114 piccolo, pressione arteriosa *massima* 105 mm. di hg. *minima* 75-80. Colorito pallidissimo della pelle e delle mucose visibili, labbra lievemente cianotiche, non roseola, milza ingrandita, deborda circa due dita dall'arco costale. Discreto velo d'albumina nelle urine, diazo-reazione negativa, iodo-reazione debolmente positiva. Si pratica immediatamente un'emocoltura in bile peptonata con glucosio che rimane sterile e contemporaneamente l'esame microscopico del sangue per la ricerca dei parassiti malarici. Questo svela una profonda anemia, anisocitosi e metacromasia spiccata, i globuli rossi sono parassitati quasi in massa dai piccoli anelli del *plasmodium praecox*, numerosi globuli rossi contengono due e sino a tre parassiti. Si constatano pure in discreto numero schizonti pigmentati e globuli rossi nucleati. Dinanzi al quadro clinico di una terzana maligna gravissima (subcontinua tifoidea) con la formola sanguigna dell'anemia perniciosa a prognosi infausta, dato il gran numero di globuli rossi parassitati, si eseguisce subito un'iniezione endovenosa di chinino ricorrendo alla formola recentemente raccomandata in Italia da diversi autori (un grammo di bicloridrato in due centimetri cubici d'acqua); l'iniezione viene ripetuta il giorno seguente 19 agosto. Il giorno 20 le condizioni dell'infermo sono più gravi, la tendenza all'assopimento è più marcata. Si pratica una terza iniezione endovenosa di chinino, seguita immediatamente da un intenso collasso, il polso diventa molto piccolo e frequentissimo. A stento, con iniezioni di caffeina e d'olio canforato, con senapismi e massaggio della zona precordiale, si riesce a vincere la gravissima crisi cardio-vascolare. Lo stato comatoso si accentua sempre più e l'ammalato muore nelle prime ore del 21 agosto. Non insisterò sul reperto necroscopico, anche perchè le ricerche istologiche sono in corso e saranno eventualmente pubblicate più tardi. Dirò solo che il cuore, di volume normale, presentava però una spiccata flaccidità.

Nel secondo caso si trattava di un ufficiale superiore del corpo sanitario il quale probabilmente aveva contratto la malaria durante un breve soggiorno nella bassa Italia. Da circa 20 giorni presentava una febbre a tipo continuo, attribuita da diversi medici a una infezione tifoide, quando venni inviato a visitarlo. Mi trovai in presenza di un soggetto molto pallido, ma in condizioni discrete di nutrizione, in coma quasi completo, con temperatura di 38,5 polso abbastanza valido, 98 pulsazioni al minuto; milza dura debordante due dita dall'arco costale. L'anamnesi (soggiorno nella bassa Italia circa un mese prima l'inizio della malattia), il pallore, la milza, la febbre che all'inizio aveva presentato qualche intermittenza orientava la diagnosi verso una forma di malaria *perniciosa comatosa*, tuttavia si praticò un'emocoltura



in bile peptonata con glucosio, si prelevò del sangue per il dosaggio dell'azoto, un campione d'urine e si fecero degli strisci su vetrini. L'emocoltura rimase sterile, non si constatò nessuna traccia di azotemia che potesse spiegare lo stato comatoso, nelle urine non vi erano che tracce d'albumina, l'esame del sangue, previa colorazione, svelò invece la presenza di numerosi globuli rossi parassitati dal *plasmodium praecox*. Pienamente confermata la diagnosi di perniciosa comatosa si praticarono delle iniezioni endovenose di bicloridrato di chinino alla dose di 50 centigrammi, facendole precedere da una iniezione di caffeina. Le condizioni dell'infermo non migliorarono e la morte seguì due giorni dopo.

I due casi mortali di terzana maligna perniciosa qui riportati mostrano all'evidenza la necessità per il medico di eliminare o di formulare subito la diagnosi di terzana maligna quando assume il tipo febbrile della subcontinua tifoide.

Un caso pure interessante in cui la malaria fu la causa diretta della morte si osservò in un giovane soldato della classe 1899. Contrasse l'infezione nel luglio 1918 a Cittadella nella provincia di Vicenza; gli accessi febbrili dapprima lievi comparvero poi durante tutto il mese di agosto, si ripresentarono in seguito saltuariamente. Fu degente in un ospedale da campo e poi a Milano nell'ospedale specializzato per malarici dove rimase dal 19 novembre sino al 2 gennaio 1919. L'esame del sangue praticato durante l'unico accesso febbrile, occorso il 28 novembre, fu negativo; l'ammalato era profondamente anemico. Negli ultimi giorni di dicembre, avendo presentato dei rialzi termici e l'esame ematologico risultando ancora negativo, lo si trasferì il 2 gennaio all'ospedale Mantegna per sospetto d'influenza.

All'esame obiettivo: individuo molto deperito, colorito pallidissimo della cute e delle mucose visibili, dispnea ma nessun fatto speciale all'apparato respiratorio. Temperatura 37, polso piccolo, molto frequente (120), pressione massima 100 mm. di hg, toni cardiaci deboli. Milza ingrossata, deborda due dita dall'arco costale, non edemi, alvo diarroico. Un primo esame del sangue è negativo per i parassiti malarici, l'anemia è però accentuatissima, 590.000 globuli rossi, poichilocitosi, metacromasia, globuli rossi ottonati, rari normoblasti e megaloblasti, qualche mielocita, mononucleosi spiccata. Dal 3 al 6 gennaio l'ammalato ha presentato un andamento febbrile, si notano due accessi subentrati, il 7 al mattino l'infermo è apirettico, ma le condizioni del cuore si aggravano sempre più e la morte sopravviene nel pomeriggio. Un secondo esame del sangue, praticato il giorno 5, ha permesso di constatare la presenza di una semiluna. Si trattava quindi di una terzana maligna contratta nel luglio la quale rapidamente, nello svolgere di pochi mesi, condusse a morte l'infermo con il quadro clinico della *cachessia acuta* e la formola ematologica dell'anemia perniciosa.

Infine in altri due casi, di terzana benigna l'uno, di terzana maligna l'altro si ebbe l'esito letale, ma alla malaria si aggiunsero delle complicazioni dovute a un nuovo processo morboso il quale provocò direttamente la morte.

Nel primo caso la malaria era stata contratta ad Aquileia nel 1917. Il soldato viene a Milano in licenza nel mese di giugno 1918; quasi subito è colto da un accesso febbrile. Trasportato all'ospedale Mantegna presenta il 10 e l'11 giugno due accessi tipici dovuti al *plasmodium vivax*. Il giorno 12 è apirettico, il 13 la febbre sale rapidamente a 39,9 e nei giorni successivi si assiste allo svolgersi di una polmonite franca



del lobo superiore destro. La febbre declina lentamente, si nota una puntata febbrile il giorno 19 (vedi tabella termoscopica figura 3), le condizioni dell'ammalato si aggravano, si nota un delirio intenso, un polso piccolo molto frequente e la morte sopravviene in 9<sup>a</sup> giornata.

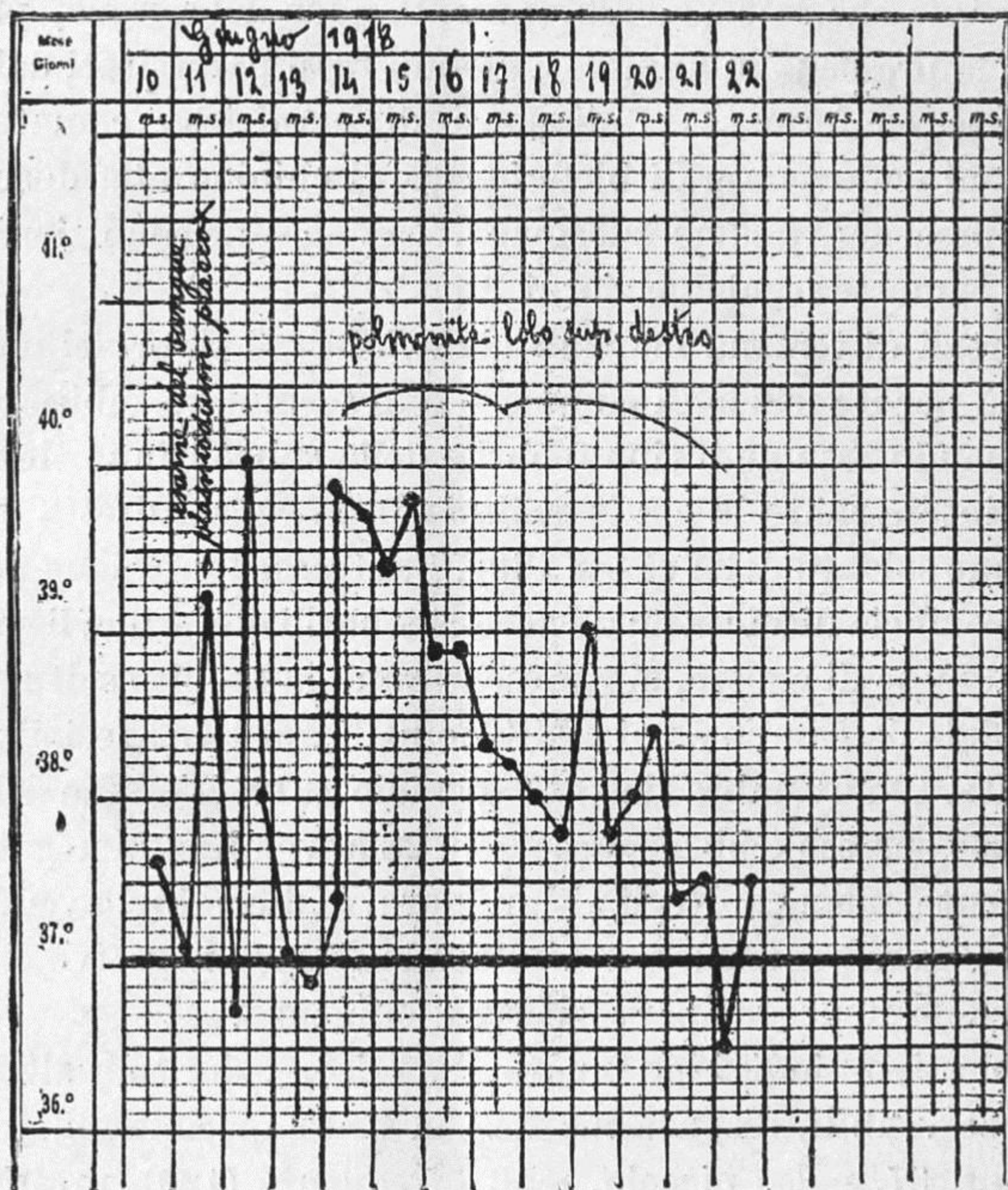


Fig. 3.

Nel secondo caso si trattava di un soldato che era stato in Macedonia, poi in Albania, dove nell'agosto 1918 ebbe malaria. Ritornato in Italia si ammala a Milano con febbre il 15 settembre; il medico del battaglione lo invia il 19 con diagnosi di malaria in un ospedale militare. Vi rimane sino al 22, e di qui è trasferito all'ospedale Mantegna per sospetto di tifo.

(Continua).

**Diritti di proprietà riservati.** — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*



# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

FONDATA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

## SOMMARIO:

- I. **P. Sisto.** — *Del granuloma maligno.* — II. **G. Simoncelli.** — *Sulla cura medica dell'ascesso epatico dissenterico.* — **T. Pontano.** — *Risposta alle critiche del dott. Simoncelli « Sulla cura medica dell'ascesso epatico dissenterico ».* — III. **C. Pezzi.** — *La malaria nell'ospedale militare « Mantegna » di Milano nell'anno 1918.* — IV. **V. Cavara.** — *Di un nuovo metodo di diagnosi differenziale tra pneumococco e streptococco.*

## I.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA DIMOSTRATIVA E DI CLINICA MEDICA PROPEDEUTICA  
DELLA R. UNIVERSITÀ DI TORINO  
diretto dal prof. A. CECONI.

## Del granuloma maligno

per il dott. PIETRO SISTO, aiuto e libero docente.

Il concetto di pseudoleucemia, da quando Cohnheim lo introdusse per il primo nella patonomastica, è andato mano mano sempre più allargando il suo dominio, e sempre più sconfinando dalle ghiandole linfatiche alle quali era stato da principio circoscritto. Abbiamo visto così prendere posizione vicino alla forma linfatica della pseudoleucemia, una forma mieloide, una forma splenica. Il concetto stesso è rimasto perciò, almeno dal punto di vista clinico, alquanto deformato, perchè se una forma mieloide della pseudoleucemia può sembrare giustificata per avere l'occasione di includervi il mieloma multiplo che nel grande numero dei casi è costituito da mielociti, o da mieloblasti, o da linfociti o da plasmacellule, altrettanto giustificata non sembra l'ammissione di una forma splenica, proprio quando da tempo non si parla più di leucemia splenica. Del resto, se dal punto di vista della medicina generale il termine di pseudoleucemia può essere ritenuto, se non necessario, per lo meno ancora utile e opportuno a designare in maniera globale determinati processi che delle leucemie hanno soltanto i segni esterni, non sembra altrettanto giustificata una tale opportunità dal punto di vista clinico, dal momento che tali processi hanno oramai tutti una designazione diagnostica propria, che li differenzia gli uni dagli altri e nessuna necessità spinge a ricoverarli sotto un tetto unico, così differenti essendo nell'essenza loro, pur coincidendo in qualche segno comune.

Perchè un capitolo che contempla la pseudoleucemia splenica, in cui si trovano tutte le affezioni che comportano tumore di milza, dalla linfadenosi alinfemica, dalla mielosi aleucemica che sono leucemie vere e proprie, alla malaria, alla cirrosi, alla tubercolosi della milza, passando per le varie emopatie accompagnate da splenomegalia? Perchè un capitolo per la pseudoleucemia linfatica in cui si trova ancora



come nel precedente la linfadenosi alinfemica, inoltre il linfosarcoma e il granuloma? Perchè infine insistere nel concetto della pseudoleucemia quando quello stesso di leucemia è relegato a rappresentare modestamente un sintoma che in casi singoli può anche mancare? E non deve forse sorprendere di trovare le affezioni stesse, come la linfadenosi alinfemica e il linfosarcoma elencate nel gruppo della pseudoleucemia linfatica perchè presentano ingrossamenti ghiandolari e nel tempo stesso anche in quello della pseudoleucemia splenica perchè comportano anche tumore di milza? E perchè uguale trattamento non è fatto al granuloma maligno, confinato nella pseudoleucemia linfatica, dal momento che anch'esso presenta il tumore di milza, a volte anche molto cospicuo? Non si dovrebbe creare per queste forme una terza varietà, quella della pseudoleucemia mista, linfatica e splenica ad un tempo?

In verità, a ben leggere nei trattati anche i più seri e che più degli altri hanno ben meritato del progresso della ematologia, si capisce come il capitolo della pseudoleucemia riesca per ogni autore non poco faticoso e imbarazzante per le argomentazioni introduttive non sempre chiare e convincenti, spesso anzi troppo succinte e sbrigative, per la vastità della materia mal disciplinata da trattare, per la varietà della casistica mal disciplinabile da reggimentare. L'impressione che si ricava dalla registrazione proposta dai vari autori per dare contenuto e contorno a questo capitolo, con formazione di gruppi, sottogruppi, appendici, ecc., è che il capitolo della pseudoleucemia, rappresenti in ogni trattato di ematologia il ripostiglio in cui l'autore ripone, insieme con una certa quantità di materiale utile e bene precisato, tutto quell'altro che gli riesce di imbarazzo per una sicura sistemazione. In questo ripostiglio si possono mettere e noi troviamo difatti presso che tutte le forme morbose che affettano gli organi del sangue, variamente raggruppate secondo criteri clinici, etiologici, oppure istologici. Ciò che più sorprende si è che non ne è esclusa la leucemia stessa, anzi essa figura in capo fila delle forme cliniche della pseudoleucemia con la linfadenosi e con la mielosi aleucemica. Così noi troviamo la stessa forma morbosa elencata, soltanto per il diverso comportamento di un suo sintoma, sia pure di importanza capitale, come leucemia e come pseudoleucemia. Quanto sia poco giustificata una tale maniera di vedere risulta abbastanza chiaramente dal semplice ricordo dottrinale della leucemia quale è ammesso oggigiorno, si può dire quasi unanimemente, dagli ematologi. L'essenza della malattia è ora ritenuta per comune consenso, nella iperplasia del tessuto linfadenoidale nella linfadenosi, o del mieloide nella mielosi, essendo facoltativa, potendo anche mancare o presentarsi assai tardi, magari anche « *sub finem vitae* » la linfemia e rispettivamente la mielemia. Evidentemente leucemia e pseudoleucemia in questo punto s'incontrano, sono la stessa cosa.

\* \* \*

Certamente un legame più stretto che non fra le forme spleniche della pseudoleucemia, si deve riconoscere fra quelle che ne costituiscono la varietà linfatica, benchè una differenziazione diagnostica sicura tra l'una e l'altra, dal solo rilievo somatico ed ematologico sia difficile e a volte magari impossibile, ove non si ricorra all'esame istologico dei linfomi escisi.

La forma di gran lunga più imbarazzante per la diagnosi, quella che nel tempo stesso resta più ancora oscura o per lo meno, meno chiarita nell'essenza sua è costituita precisamente dal granuloma maligno o di Sternberg.



Uno di questi casi fu studiato nella R. Clinica medica Propedeutica di Torino e merita di essere reso pubblico, la qual cosa io per consiglio del Direttore, professor Ceconi, mi propongo di fare nella presente pubblicazione.

O... M... d'anni 20 di Borgo S. Dalmazzo. Contadino.

Dall'anamnesi familiare non risultano dati di notevole importanza; soltanto è da rilevare che la madre morì in età di 40 anni, dopo otto mesi di malattia polmonare, sulla quale il P. che allora era lontano da casa, non sa dare informazioni. Il padre e cinque fratelli sono vivi e godono buona salute.

Il P. non soffersse mai alcuna malattia; è bevitore moderato; nega l'infezione luetica. Da sei mesi incominciò a notare la comparsa di tumefazioni lisce e omogenee dapprima, poi bernoccolute nella regione sopraclavicolare destra e in seguito in quella sinistra e all'ascella destra. Queste tumefazioni non erano dolorose e soltanto quella dell'ascella riusciva molesta perchè per il suo rilevante volume portava un notevole impaccio ai movimenti del braccio nei lavori cui il paziente continuava ad attendere.

Quasi contemporaneamente il P. cominciò ad accusare una rapida diminuzione delle forze, accompagnata a dimagramento, anemia, difficoltà di respiro nel cammino e nel lavoro che era costretto di tanto in tanto a sospendere e riposarsi.

Da un mese soltanto, reso incapace a qualsiasi lavoro, fortemente deperito, rimpatriò. Da quell'epoca egli si lagna pure di tosse secca, quasi senza escreato e di sudori abbondanti, profusi, di notte, con molesto prurito cutaneo.

Non si accorse mai di avere febbre, da notarsi però che anche durante la degenza in Clinica, anche quando l'esplorazione termometrica svelava temperature abbastanza elevate, egli non aveva la sensazione di caldo. Appetito sempre conservato, digestione buona, alvo regolare. Pochi giorni prima del suo ricovero in Clinica, avvenuto il 14 aprile 1913, ebbe per la prima volta una lieve epistassi.

I dati principali dell'esame obiettivo possono essere riassunti, negli elementi positivi, nella seguente maniera:

Peso del corpo: kg. 49.5. Nutrizione generale molto scaduta. Adipe sottocutaneo scarsissimo. Muscolature esili. Cute sottile, pallida ovunque, mucose pallide.

Nella fossa sopraclavicolare d'ambo i lati si rileva un pacco di ghiandole grosso quanto un mandarino, ricoperto da cute non arrossata, mobile, sollevabile, che alla palpazione si dimostra formato da ghiandole di varia grandezza, bene individualizzate alcune, in apparenza insieme aderenti le altre, tutte uniformemente dure senza alcun punto di rammollimento, bene isolate dai tessuti circostanti, coi quali non dimostrano avere contratto aderenze. Altre ghiandole aventi gli stessi caratteri generali, di grandezza varia da quella di un fagiolo a quella di una nocciola si rilevano nella regione cervicale lungo il margine laterale del muscolo sternocleidomastoideo e inferiormente alla clavicola destra.

Un altro pacco grande quanto un uovo di gallina esiste nel cavo dell'ascella destra, formato da una grossa ghiandola e da varie altre più piccole, da questa bene distinte.

In corrispondenza dell'epitroclea, d'ambo i lati e nelle regioni inguinali, si palpano pure ghiandole di grandezza varia da quella di un cece a quella di un fagiolo.

Le tonsille non sono tumefatte.

A carico del cuore si osserva una notevole concitazione del ritmo, un lieve e dolce soffio sistolico con accentuazione del secondo tono sui focolai di ascoltazione della base. Con l'esame degli organi del respiro si rilevano i segni di un versamento nel cavo pleurico di sinistra che sale fino all'ottava costa sulla angolare della scapola, e un lieve smorzamento della risonanza toracica oltre la marginale sinistra dello sterno, dalla clavicola al limite superiore dell'ottusità cardiaca. Con l'esame radioscopico in questa regione risulta evidente un'ombra non pulsante.

L'addome si presenta all'ispezione più espanso in corrispondenza dell'ipocondrio sinistro, per la presenza di un notevole tumore di milza che arriva fino all'ombelicale trasversa. L'organo appare duro, a superficie liscia e a margine arrotondato. Fegato normale.

Negativo il reperto oftalmoscopico.

Temp. al momento dell'entrata in Clinica: 38° C. P. = 100 molle, facilmente compressibile. R = 24. Pressione omerale sinistra (Riva-Rocci) = 110.



Esame del sangue. Em.=50 %. G. R.=mil. 3,6. G. B.=24000. V. Gl.=0,69.

Lieve anisocitosi, scarsi elementi a sostanza granulo-filamentosa. Assenza di eritroblasti, di policromasici e di punteggiati.

Rapporto leucocitario: N.=79, Linf.=13, Eos.=2,5, Bas.=1, G. M. e forme di passaggio=3,5, mielociti neutrofili=1. I linfociti sono in massima parte forme piccole, molti con granuli azzurrofilo bene evidenti; non si osservano forme patologiche.

Esame delle urine: Quantità = 800, D. = 1035, tracce di albumina e di urobilina. Diazoreazione positiva.

R. W. = negativa. Oftalmoreazione praticata in due tempi, negativa.

Escreato scarso, mucoso, con qualche piccolo blocco purulento. Negativa la ricerca dei bacilli di Koch.

Questi dati dell'anamnesi e dell'esame obiettivo erano già sufficienti ad orientare il nostro diagnostico, per quanto non a precisarlo. Non è difficile l'esclusione della leucemia linfatica, per il numero dei linfociti che risulta diminuito anziché aumentato nel rapporto leucocitario, e soprattutto per i caratteri dei linfociti (presenza dei granuli azzurrofilo, mancanza di forme grandi, di cellule di Rieder ecc.).

Cade perciò subito in discussione la pseudoleucemia. Conoscendo quanto difficile possa essere l'assegnazione di una determinata forma linfomatosa all'una piuttosto che all'altra delle varietà morbose che sono raggruppate sotto il nome di pseudoleucemia linfatica, non ignorando come i segni clinici più evidenti a volte possano non prestarsi a una netta discriminazione e come quelli ematologici alla loro volta possano del tutto mancare allo scopo (nel caso nostro risultava una leucocitosi con relativa linfopenia e un reperto simile, per. es. è comune così al linfo-sarcoma come al granuloma) abbiamo reputato di sospendere ogni giudizio diagnostico fino al risultato dell'esame istologico e di altre ricerche sperimentali eseguite su di un linfoma esportato.

Riservandomi di trascrivere più sotto i dati relativi di queste ricerche espongo per intanto quelli che si riferiscono al decorso della malattia.

Il P. già molto deperito al suo ingresso in Clinica, andò sempre più emaciandosi, non ostante l'appetito discretamente conservato e la funzione digestiva buona gli permettessero una alimentazione sufficiente.

Il peso del corpo che in un primo periodo da kg. 49,5 era salito a 52,5, riprese in seguito ad abbassarsi fino a 45. La febbre, sempre bene tollerata dal paziente che quasi non l'avvertiva, durante un periodo di circa un mese, presentò un tipo remittente (38°-39°,8 C) in seguito intermittente (massimi di 38°,5-39°,3) con sudori notturni costanti e molto profusi, e prurito cutaneo abbastanza molesto. Sulla cute comparvero specialmente alle estremità, di tanto in tanto, delle piccole pustole a centro bianchiccio che guarivano lasciando delle macchie di pigmentazione bruna, larghe pochi millimetri, con centro bianco, lucente.

Di quando in quando qualche lieve epistassi, del rimanente nessuna altra manifestazione di diatesi emorragica.

Polso sempre assai frequente (96-130) molle e facilmente compressibile. Pressione 105-115.

Il versamento pleurico di sinistra, si riassorbì in breve tempo, ma poi si riformò più cospicuo di prima nell'ultimo periodo di vita.

All'ascoltazione del polmone segni di catarro bronchiale diffuso, che si mantennero invariati quasi fino alla fine.

Le condizioni dell'apparecchio digerente si mantennero discrete fino a un mese circa dalla morte, alla quale epoca comparve una diarrea ostinata che andò sempre accentuandosi, ribelle ad ogni rimedio.

Immutato il reperto fisico del fegato. Quello della milza invece dimostrò un aumento progressivo dell'organo che scese col suo polo inferiore fino a tre dita sotto la ombelicale trasversa, nel mentre si rese anche discretamente doloroso spon-



taneamente e alla palpazione. Dei linfomi soltanto quelli dell'ascella a sinistra aumentarono alquanto, i rimanenti rimasero immutati, senza traccia di rammollimento, né tendenza a contrarre aderenze fra di loro o con la cute soprastante o con organi vicini.

Anche la cutireazione, praticata molto tempo dopo l'oftalmoreazione, ebbe esito negativo. Numerosi esami di sangue, praticati di settimana in settimana, secondo la consuetudine della nostra Clinica, non misero in luce variazioni di sorta dal primo praticato. Una cura coi raggi X, tentata per circa un mese, fece diminuire i globuli bianchi da 24000 a 15000, mentre i linfociti scesero fino all'8 %.

Le resistenze globulari, sia col sangue intero, sia colle emazie lavate, si mantennero entro limiti rigorosamente normali.

Invariato l'esame delle urine, con diazoreazione costante, ora più, ora meno intensa. Indifferente l'esame microscopico dell'escreato.

Col liquido pleurico, che aveva i caratteri dell'essudato, vennero iniettate nel cavo peritoneale due cavie, che non diedero segni di sofferenza e sacrificate una dopo 30 giorni, l'altra dopo 50, non presentarono lesioni di sorta.

Una ghiandola asportata dall'ascella (18-IV-1913) grossa quanto una piccola noce, non molto dura, bianco grigia sulla superficie di taglio, fu usata per culture su sangue umano e bovino, che rimasero negative. Colla colorazione di Ziehl si rinvennero in uno solo dei molti preparati allestiti per striscio sia direttamente, sia previo trattamento con antiformina rarissimi bacilli acido-resistenti aventi tutte le caratteristiche morfologiche dei bacilli di Koch. Fra di essi, ve ne erano di spezzettati, come formati da piccoli granuli riuniti. Granuli di Much, ricercati con metodi appropriati, assenti.

*Esami istologici.* — Capsula notevolmente ispessita; struttura della ghiandola fortemente alterata essendo fra di loro indistinte le due sostanze corticale e midollare, nonché i seni e i cordoni. L'iperplasia degli elementi linfocitarii ha invaso il seno periferico e infiltrata la capsula. Follicoli scomparsi. Notevolmente aumentato lo stroma connettivo, in prevalenza cellulare, che forma una rete a larghe maglie fra le quali stanno stipati i linfociti che rappresentano ancora l'elemento predominante del tessuto e sparse fra i linfociti delle cellule endotelioidi ed elementi cellulari piuttosto numerosi, grandi 15-20 volte un linfocita, a protoplasma finemente granuloso, a nucleo molto grande, vescicoloso ora rotondo, ora invece con molte inflessioni che gli danno l'aspetto del nucleo megacariocitico, con qualche filamento cromatinico e con uno o più nucleoli (cellule di Sternberg). Scarse plasmacellule, fibroblasti in mediocre quantità, granulociti in numero discreto completano il tessuto che appunto per questa politipia di elementi presenta tutte le caratteristiche del tessuto granulomatoso. Nessuna traccia di necrosi, di caseosi, di cellule di Langhans, né forme bacillari acido o Gram-resistenti.

Parte della ghiandola asportata fu utilizzata per inoculazioni nel cavo peritoneale di tre cavie, che sacrificate rispettivamente dopo 36-40-110 giorni non presentarono traccia di lesione tubercolare.

Una seconda ricerca a scopo di biopsia (10-VII-1913) su di un grosso pacco ghiandolare molto duro, che al taglio presentava in qualche ghiandola segni di rammollimento, ha dato come la precedente risultato negativo per i tentativi di cultura. Negativa pure la colorazione di bacilli acido-resistenti negli strisci ottenuti sia direttamente, sia previo trattamento con antiformina.

L'esame istologico rivelò, a differenza del primo, una assai minore quantità



di linfociti, aumento del connettivo, dei fibroblasti e delle grandi cellule endoteloidi, specialmente di quelle a nucleo megacariocitoide. Inoltre, mise in evidenza delle piccole aree bene delimitate di necrosi con scomparsa completa di qualsiasi struttura. Non cellule di Langhans. Nessuna traccia di bacilli acido-resistenti e di granuli di Much.

I tentativi con materiale da inoculazione praticati su cinque cavie rimasero senza conseguenze in due, venute del resto a morte dopo soli tre giorni. Delle altre tre, una venne sacrificata dopo 32 giorni e presentò una moderata tumefazione delle ghiandole mesenteriche. L'esame istologico di queste non rivelò lesioni tubercolari, né presenza di bacilli acido-resistenti o di granuli di Much, sia ricercati sugli strisci, come sul sedimento previo trattamento con antiformina. Esse apparivano costituite quasi esclusivamente da linfociti fittamente stipati tanto da rendere difficile la distinzione fra le due sostanze corticale e midollare, quasi impossibili a individuarsi i follicoli. Il connettivo era aumentato, in massima parte formato da fibroblasti. Tentativi culturali negativi. Una seconda cavia morta dopo 38 giorni presentava ghiandole molto ingrossate, specialmente dietro lo sterno e nel cavo addominale, di colore bianco grigiastro, alcune anche con delle zone gialliccie, fibrose e necrotiche. Sul peritoneo, nei polmoni, nel fegato, nella milza si osservavano dei piccoli noduli sporgenti, bianco grigiastri, simili a tubercoli. Tuttavia questi noduli nei preparati per striscio e nelle sezioni non presentarono mai bacilli di Koch o granuli di Much, e l'esame istologico non poté dimostrare alcuna tipica lesione tubercolare.

Detti noduli avevano una struttura unica per ogni organo, erano formati in massima parte da connettivo giovane fibroblastico intrecciato a formare un reticolo di sostegno, fra le maglie del quale stavano plasmacellule, linfociti, polinucleati e cellule endoteloidi. In alcuni di questi noduli la parte centrale era necrotica.

Le ghiandole linfatiche, perduta ogni traccia della loro struttura propria, erano formate quasi esclusivamente da un tessuto granulomatoso in cui lo stroma connettivo fibroblastico era molto abbondante e conteneva fra le sue maglie più o meno larghe abbondanti linfociti, polinucleati, plasmacellule, cellule endoteloidi, e qualche elemento anche a nucleo megacariocitoide.

Nessuna traccia di elementi istologici tubercolari, né di bacilli acido-resistenti. La terza cavia sacrificata dopo 75 giorni, non presentava alcuna lesione.

Il paziente morì il 26 luglio 1913 dopo tre mesi di degenza in Clinica.

Autopsia:

Versamento emorragico nel cavo pleurico di sinistra. Infiltrazioni nodulari, bianchiccie, sulla pleura parietale, che si approfondano nei muscoli intercostali.

Atelettasia parziale del polmone sinistro; nulla a destra.

Cuore: miocardio flaccido con qualche striatura giallognola di infiltrazione grassa. Nulla alle valvole, né agli orifizi.

Cavo addominale libero da versamento. Fegato: flaccido, leggermente aumentato di volume, di colore bruno-scuro. Milza: notevolmente aumentata di volume; diametri  $23 \times 13.5 \times 9$ ; peso gr. 1100. La superficie, di colore rosso bruno presenta numerosi nodi di grandezza diversa da un grano di miglio a una lenticchia, di colore bianco giallognolo, che sporgono sotto la capsula. La superficie di taglio è tutta cosparsa delle stesse nodosità, un poco sporgenti, di colore bianco-giallognolo, dure.

Nulla di particolare, se si eccettua un notevole grado di anemia negli altri organi addominali.



Al collo ed alle ascelle vi sono numerose ghiandole riunite a pacchi, non fuse fra di loro, molto ingrandite, di colore bianchiccio, con aree di necrosi, di rammollimento, alternate ad aree di aspetto puramente iperplastico, midollare.

Le ghiandole peribronchiali, pure molto aumentate di volume, formano d'ambo i lati un pacco grande quanto un pugno, in cui si vedono in mezzo a zone di aspetto normale, aree di necrosi, di caseosi dura, il tutto fortemente antracotico.

Nel cavo addominale, lungo tutta l'aorta e nello spessore del mesentere, numerose ghiandole, con gli stessi caratteri più accentuati di iperplasia, di necrosi, di rammollimento, di caseosi, con una certa tendenza a fondersi le une colle altre formano dei pacchi grossi come arance. Mentre però nelle ghiandole delle altre regioni il rammollimento e la necrosi sono limitati, in questi pacchi invece i processi degenerativi sono molto accentuati.

Questi ultimi reperti delle ghiandole interne non mancarono di sorprenderci, perchè in contrasto con quelli delle ghiandole esterne asportate per la biopsia. Essi difatti hanno messo in luce molto diffusa la caseosi e il rammollimento che delle lesioni tubercolari sono il carattere più banale, senza tuttavia che in nessun altro punto o organo fossero reperibili segni macroscopicamente riconoscibili come tubercolari. Il caso non rappresentava dunque che una banale tubercolosi che soltanto in apparenza, e precisamente nei gangli esterni del corpo, rivestiva i caratteri della pseudoleucemia, tubercolare o meno? E perchè allora in tutte le nostre ricerche biopsiche non avevamo rinvenuto un solo segno istologico del processo tubercolare a prescindere dai rarissimi bacilli acido-resistenti rinvenuti una sola volta? E perchè senza conseguenze erano state le numerose prove tentate negli animali?

L'importante si è che anche nei riguardi delle ricerche istologiche i risultati furono identici sia per le ghiandole asportate in vita, sia per quelle del cadavere. Di queste furono esaminate molte e tolte da punti diversi con caratteri microscopici i più vari. Bacilli acido-resistenti e granuli di Much non si rinvennero nei numerosissimi preparati presi in esame. Le lesioni microscopiche furono nel loro insieme le stesse riconosciute negli esami precedenti, soltanto molto varie di intensità da ghiandola a ghiandola, prevalendo in esse ora i processi proliferativi, specialmente per parte dei fibroblasti, ora la sclerosi, ora la necrosi e la colliquazione, non mancando mai le cellule endotelioidi, ne quelle a nucleo megacariocitoide (cellule di Sternberg). In nessun punto tracce di tubercolosi istologica, mai cellule di Langhans.

La milza dimostrò una ipertrofia notevole del reticolo connettivo, con tendenza alla ialinosi e riduzione dei follicoli. Le nodosità rilevate macroscopicamente erano date da focolai di proliferazione fibroblastica con inclusione di numerose cellule giganti, con nucleo centrale megacariocitoide, di leucociti, linfociti, e con tendenza alla necrosi nella parte centrale, necrosi tuttavia sempre molto limitata. Anche qui non bacilli di Koch, nè granuli di Much.

Nel fegato, irregolarmente sparsi, si osservavano degli accumuli di elementi, in grandissima prevalenza linfociti e in minore proporzione fibroblasti, plasmacellule, cellule endotelioidi, polinucleati. In generale, in questi accumuli non bene delimitati, ma che andavano gradatamente perdendosi nel tessuto contiguo, prevaleva al centro la proliferazione fibroblastica, alla periferia quella linfocitaria. Non bacilli di Koch, nè granuli di Much.

\* \* \*

Il caso ora brevemente illustrato, mi sembra non poco istruttivo sia dal punto di vista clinico, come da quello dottrinale della pseudoleucemia in genere e del



cosidetto granuloma maligno in ispecie. La diagnosi clinica da noi posta fu infatti da prima di granuloma maligno e l'insieme di sintomi, il decorso e il risultato delle ricerche complementari fatte ci sembrò confermare piuttosto che contrastare tale diagnosi. Diffatti più che per il comportamento dei linfomi, per la maniera come essi si erano iniziati e quindi diffusi e per altri caratteri topici, i quali in verità come nel caso nostro, così in generale, poco si prestano alla diagnosi differenziale, noi ci siamo fermati su talune particolarità cliniche, che nel granuloma maligno sono quasi caratteristiche; sul grave, progressivo e relativamente rapido deperimento delle forze e della nutrizione fino alla cachessia, sulla febbre quasi inosservata dal P. per quanto elevata, a decorso irregolare, con periodi anche di più giorni di apiressia completa, coi caratteri della cosidetta « febbre cronica ricorrente » di Ebstein, sul fenomeno del sudore frequente e profuso, sul prurito molto molesto che fu fra i sintomi iniziali della malattia, infine sulla comparsa di pigmentazione cutanea che se non è costante, è per lo meno molto frequente nel granuloma maligno e sulla presenza di sostanze che danno la diazoreazione nelle urine.

Alcune di queste note sintomatologiche hanno valore differenziale, non appartenendo alla clinica del linfocitoma e del linfo sarcoma. Contro il primo e più che tutto contro la linfoadenosi parlavano anche la mancanza di manifestazioni della diatesi emorragica, il nessun risultato ottenuto coi tentativi di terapia coi raggi X e soprattutto il risultato dell'esame del sangue che di fronte a una leucocitosi cospicua tradiva una linfoenia relativa che in seguito si fece anche assoluta. E poichè questo reperto poteva essere invocato anche in favore del linfo sarcoma, ecco che il tumore di milza può essere chiamato in causa con significato di esclusione.

Il risultato della biopsia, confermò in tutto la diagnosi clinica. Diffatti tutte le ghiandole asportate ed esaminate in momenti diversi mostravano la caratteristica politipia cellulare del granuloma maligno, linfociti, polinucleati, fibroblasti, plasmacellule, cellule endotelioide e insieme anche le grandi cellule a nucleo megacariocitoide che vanno col nome di cellule di Sternberg. Nessun elemento tubercolare fu rinvenuto nei numerosissimi preparati allestiti, ne con l'inoculazione negli animali da esperimento si riuscì ad ottenere sintomi generali o manifestazioni topiche, che potessero essere riconosciute come tubercolari. All'autopsia furono rinvenute ghiandole interne nettamente caseose, la qual cosa non mancò di sorprendere perchè distraeva la diagnosi dal granuloma maligno — a parte la sua probabile genesi tubercolare — e dalla stessa pseudoleucemia (granuloma) tubercolare, per piegarla verso la semplice, banale, tubercolosi ghiandolare.

Ma anche sulle ghiandole del cadavere le ricerche istologiche furono sempre negative nei riguardi di lesioni caratteristiche, tubercolari. Bacilli acido-resistenti e granuli di Much non furono mai rinvenuti. Per scrupolo si ripresero in esame le ghiandole estirpate a scopo di biopsia e con queste si allestirono serie di numerosi preparati e in uno striscio soltanto ottenuto col trattamento per mezzo dell'antiformina, che derivava precisamente dalla prima ghiandola asportata, furono trovati alcuni rari esemplari di un bacillo acido-resistente colle caratteristiche morfologiche del bacillo di Koch.

Questo reperto, come è noto, non esclude, affatto la diagnosi posta. Noi sappiamo, da quando Sternberg (1898) dimostrò in 15 casi su 18 studiati la presenza del



bacillo di Koch, che, nei riguardi dei rapporti del bacillo tubercolare col granuloma maligno, le possibilità sono molte, da quella che lo esclude del tutto nel mentre le prove sugli animali sono pure negative a quelle altre in cui bacilli si trovano, accompagnati o meno da lesioni istologiche tipiche della tubercolosi, con o senza risultati positivi con la inoculazione della cavia, oppure bacilli non si trovano e tuttavia l'inoculazione nella cavia risulta positiva.

Data cotanta varietà di reperti, si comprende come varie possano essere e sieno state le interpretazioni degli autori, ognuno tendendo a giudicare in base ai casi di propria osservazione.

Dopo le ricerche di Sternberg molti autori furono indotti a riconoscere la natura tubercolare del granuloma maligno. Secondo Benda e Paltauf, la lesione non sarebbe prodotta direttamente da bacilli, ma da tossine o tossoidi da questi elaborati; i bacilli poi nei singoli casi in questione non sarebbero sempre di necessità quelli della tubercolosi soltanto e ciò per spiegare i casi in cui il reperto bacillare come pure la prova negli animali risultano negativi per la tubercolosi. Secondo altri (Sticker e Löwenstein, K Meyer, Steiger) sarebbero in giuoco i bacilli della tubercolosi bovina, e secondo O Meyer non si può escludere che si tratti di quelli della tubercolosi aviaria, senza tuttavia che nell'un caso e nell'altro le affermazioni abbiano avuto il suffragio di sicuri dati di ricerca. I più tuttavia opinano si tratti del vero bacillo della tubercolosi umana, ma, attenuato; opinione questa la quale, prescindendo anche dall'esistenza bene constatata di casi senza tubercolosi istologica, senza bacilli e con esito negativo dell'inoculazione nella cavia, male si accordano col fatto della speciale malignità della malattia, quanto e forse più che ogni altra malattia di natura tubercolare, fatalmente progressiva all'esito letale.

La scoperta del virus granulare attribuita a Fraenkel-Much, ma in realtà dovuta al Mircoli, che già fin dal 1900 nella Clinica del sen. Maragliano aveva descritto le forme granulari del bacillo di Koch e ne aveva messo in luce le proprietà tintoriali e l'esatta interpretazione, pareva destinata a risolvere la questione. Fraenkel e Much, in un notevole numero di casi, trattando le ghiandole con antiformina e colorando i preparati col metodo di Gram modificato, hanno rilevato la presenza di bacilli formati da una serie di granuli ed anche di granuli isolati che essi dapprima ritennero forme del tutto diverse dal bacillo di Koch, ma poi dovettero ammettere per lo meno a questo assai affini, mentre altri AA. li dichiarano senz'altro con questo identici (Beumelburg, Blumberg, Heinz, Löffelmann, ecc.).

Oggigiorno si propende ad ammettere quest'ultima opinione tanto per le forme acido — come per quelle Gram — resistenti. Che la forma granulare non rappresenti, come fu già detto in passato per i bacilli granulosi dell'escreato, che uno stadio involutivo del microorganismo, prodotto o meno da fermenti lipolitici che saponificherebbero e scinderebbero il grasso neutro dei bacilli (Neumann e Matson) è questione per il momento ancora « sub judice ».

Quanto ai reperti di bacilli acido-resistenti e rispettivamente di forme granulari di Fraenkel-Much che si trovano in un certo numero di casi di granuloma maligno è questione se dessi rappresentino il vero bacillo tubercolare per quanto più o meno modificato morfologicamente e biologicamente, o pure una forma affine ma non identica al bacillo di Koch. E indipendentemente dalla soluzione che può



avere, la questione va posta, data la incostanza di tali reperti, data la grande difficoltà che si incontra a coltivare queste forme, dato anche l'esito spesso negativo dell'inoculazione negli animali e si discute ancora, senza essere arrivati a una conclusione definitiva, se tali forme sieno da considerarsi come l'agente causale della malattia o pure un elemento estraneo all'eziologia del granuloma maligno, incidentalmente presenti, aggiunte ad altri elementi eziologici e magari in condizione di innocuità. E occorre anche in proposito di ricordare (Beitzke) che nell'acqua comune adoperata per l'allestimento dei preparati si possono trovare dei bacilli anche coltivabili, acido-resistenti, molto simili al bacillo di Koch, e da questo non differenziabili.

Non mancano e sono anche a bastanza numerosi gli AA. che considerano il granuloma maligno come un prodotto infiammatorio e la conseguenza di una infezione della quale tuttavia nè il bacillo di Koch, nè qualche germe a questo affine è responsabile (Fischer, Josselin de Jong, Reeds, Longscopes, Simmons, Clarkes, Andrewes, ecc.), e si fanno forti in proposito dei reperti istologici e batteriologici negativi nei riguardi della tubercolosi e della reazione mancata colla tubercolina. Questi autori pensano pure che sieno sprovvisti di autorità anche i casi in cui il reperto batteriologico è positivo e magari anche con tipiche lesioni tubercolari, nel qual caso si può pensare che l'infezione e quindi la lesione tubercolare si sia sovrapposta alla granulomatosa, favorita dalla diminuzione della resistenza generale dell'organismo o di quella particolare dei tessuti linfatici, essendo sopraggiunti i germi tubercolari o dall'esterno, o più facilmente da qualche lesione antica in cui sieno rimasti immagazzinati e temporaneamente innocui (Ellermann, Dietrich, Josselin de Jong, Körmöczy, Ziegler, Liebermeister, Reeds, Fischer, Longscopes, Simmons, ecc. ecc.).

Ma, nei casi in cui lesioni istologiche tubercolari non esistono affatto, e si rinvencono tuttavia bacilli tubercolari, come può essere un tale reperto spiegato? Quale è la posizione dei bacilli di fronte al processo infiammatorio che non è quello della tubercolosi? In verità un indizio sicuro che questi bacilli sieno la causa del processo, noi non l'abbiamo; però che essi non vi abbiano parte alcuna è del pari difficile a sostenersi. Poca importanza ha in proposito l'argomentazione che si fa forte della scarsità dei germi. Abbiamo pure degli esempi in biologia che dimostrano il contrario; ad es. nel lupus occorrono ricerche molto lunghe ed accurate per mettere in evidenza il bacillo di Koch e spesso anche non vi si riesce; tuttavia nessuno dubita della natura tubercolare del lupus. Si può obiettare che il lupus è una malattia relativamente benigna in confronto del linfogranuloma; ma il lupus è malattia locale, con un focolaio unico, mentre invece nel granuloma i focolai numerosissimi sono sparsi in tutto l'organismo e quindi i bacilli anche se scarsi in ognuno di essi, sono molto numerosi considerati in massa; del resto la batteriologia insegna che non al numero ma alle proprietà dei microorganismi è dovuta la gravità di un male. E anche nella tubercolosi del vitello, affezione gravissima e mortale, non si trovano forse assai di frequente bacilli in scarsissimo numero?

Le ricerche con l'inoculazione del materiale granulomatoso negli animali (conigli, scimmie, cavie) non sono riuscite finora a portare molta luce nella questione.

Nei tentativi fatti sulla scimmia, animale molto recettivo per la tubercolosi, con inoculazione di materiale granulomatoso sia nel peritoneo che nella milza



(Askanazy) i risultati furono negativi. Nei conigli invece il risultato è stato talvolta lo sviluppo di una tipica tubercolosi (Schüssler). Nelle cavia si ebbero risultati positivi ora costantemente (Schell, Schüssler) ora soltanto in alcuni tentativi (Albrecht, Ellermann, Meyer O e K) malgrado la precedente sensibilizzazione dello animale con la tubercolina (O Meyer).

Qualche A. riferisce anche di avere ottenuto nella cavia a volte lesioni tubercolari atipiche (Cignozzi, Meyer O e K), a volte invece lesioni tubercolari e granulomatose a un tempo (Steiger), oppure soltanto granulomatose (Sticker e Löwenstein, Lichtenstein,) mentre altri hanno registrato sempre risultati negativi (Fischer, Frankl, Gratz, Körmöczy).

Anche la interpretazione di cotesti risultati non è univoca. Vicino a coloro che di fronte al risultato positivo nella cavia pensano si tratti di una tubercolosi accidentale, sovrapposta, favorita dalla grande sensibilità dell'animale verso questa infezione (Ellermann), altri pensano il bacillo di Koch essere nel granuloma maligno così attenuato da non potere più dare lesioni tipiche tubercolari (Lichtenstein) e appoggiano questa ipotesi su alcuni dati degni di qualche considerazione, ad es. sul fatto che lesioni analoghe si ottengono nelle cavia con iniezione di bacilli di Koch attenuati, che nella cavia la tubercolosi ha una tendenza assai più spiccata alla fibrosi che non alle estese distruzioni, tantochè il quadro rassomiglia molto a un processo granulomatoso con fibroblasti e plasmacellule, con scarse cellule giganti e poca tendenza alla caseosi.

Le esperienze fatte con linfomi del nostro paziente su otto cavia hanno dato risultati non privi di importanza. In nessuna di esse si è riprodotta la tubercolosi. In una, morta dopo 38 giorni dall'inoculazione, si ottennero delle lesioni del tutto analoghe a quelle che siamo soliti osservare nel granuloma maligno dell'uomo, diffuse a carico di tutte le ghiandole linfatiche; inoltre in varii organi si trovavano delle lesioni a tipo nodulare che ricordano assai da vicino quelle che si osservano negli organi e specialmente nella milza umana nel granuloma maligno, senza che tuttavia fosse possibile mettere in evidenza coll'esame batterioscopico e con le culture o forme bacillari o forme granulari acido- o Gram-resistenti; un reperto quindi molto simile a quelli ottenuti da Sticker e Löwenstein, da Lichtenstein e da Steiger.

In un'altra cavia sacrificata dopo 32 giorni dall'innesto si trovava una semplice iperplasia delle ghiandole linfatiche, un quadro quindi che rassomiglia a quello del linfocitoma differenziandosene soltanto per la abbondanza di connettivo giovane fibroblastico. È quindi attendibile il pensiero che in tale cavia sacrificata prima che avesse dato segni evidenti di malattia, tale reperto rappresenti una di quelle tappe del processo granulomatoso in cui secondo Pappenheim, Fabian e altri, si avrebbe uno stadio iniziale caratterizzato da iperplasia semplice non differenziabile essenzialmente da quella che è propria della linfoadenosi.

Concludendo, le prove tentate con l'inoculazione negli animali spesso hanno dato risultati negativi del tutto, in qualche caso una tipica tubercolosi, in qualche altro lesioni simili a quelle del granuloma maligno, per quanto non identiche del tutto. Alterazioni del tipo granulomatoso e tubercolare ad un tempo furono anche ottenute in singoli casi.

Importanti i risultati ottenuti da Sticker e Löwenstein i quali inoculando del



materiale linfomatoso sprovvisto di qualsiasi segno di tubercolosi nelle cavia e inoculando altre cavia con materiale tolto dalle prime, sono riusciti in queste seconde a riprodurre una tipica tubercolosi con bacilli tubercolari dimostrabili e coltivabili. Questi dati di ricerche, la cui importanza non sfugge a nessuno circa la questione dell'eziologia del granuloma maligno, ancora tanto discussa e contrastata, meritano conferma.

Di molto interesse in argomento sono anche le ricerche di Viola, il quale avendo inoculato il materiale ghiandolare proveniente da un malato affetto da tipico granuloma maligno, ma con reperto istologico della tubercolosi e bacilli dotati di proprietà acido-resistente attenuata, ottenne in qualche cavia la produzione di un tipico tessuto di granulazione di Sternberg. Inoltre Viola si trovò anche nell'occasione di constatare come il granuloma tubercolare possa infettare pure l'uomo con manifestazioni in tutto uguali a quelle del granuloma maligno. Difatti, il chirurgo che aveva asportate le ghiandole del suo malato, accidentalmente infettatosi attraverso ad una escoriazione di un dito, andò incontro a ingrossamenti ghiandolari all'epitroclea e all'ascella, con le caratteristiche istologiche del granuloma maligno. Un infortunio, diremo così, che vale un esperimento.

L'osservazione di Viola viene in appoggio all'opinione che il granuloma maligno altro non rappresenti che una varietà del granuloma tubercolare. Questa opinione è condivisa da non pochi AA. i quali in ogni modo si trovano imbarazzati nei tentativi di spiegare perchè il bacillo di Koch ora possa dare origine ad una tubercolosi banale delle ghiandole, ora al granuloma maligno. Non possiamo nasconderci, che quando si invoca in proposito la particolare maniera di reagire dei soggetti, una particolarità di predisposizione in altre parole, oppure l'attenuazione del virus, oppure speciali modificazioni biologiche del bacillo, lo si fa a semplice titolo di ipotesi, poco o punto convincenti risultando le argomentazioni addotte in favore di simili interpretazioni.

Non pochi AA. d'altra parte vedono nel granuloma maligno una malattia a se che non ha legame alcuno con la tubercolosi. In verità, la descrizione dei casi in cui nessuna traccia di lesioni tubercolari è stata messa in luce con la ricerca istologica, nessun bacillo acido-resistente o granulo Gram-resistente si potè scoprire sia nei tagli come negli strisci e col metodo dell'antiformina, in cui la prova con l'inoculazione negli animali riuscì sempre negativa, non si prestano a un'opinione diversa da questa. Di questi casi son noti parecchi nella letteratura medica, per quanto non sieno i più numerosi e appaiono in massima parte studiati in modo da non offrire il fianco a serie obiezioni. Più numerosi sono i casi simili al mio in cui nessuna traccia di tipica lesione tubercolare è reperibile e senza conseguenza sono rimasti i molti tentativi sugli animali, anche sulle cavia che pur son tanto recettive verso l'infezione tubercolare, nel mentre o in una maniera o nell'altra, vale a dire o nei tagli o negli strisci o con l'antiformina si è riuscito a mettere in evidenza qualche raro esemplare di bacillo di Koch. E non mancano infine anche i casi in cui insieme ai bacilli si trovano pure alcune rare isole istologicamente riconoscibili come tubercolari (tubercoli, cellule di Langhans, focolai di caseosi) di solito bene isolate e di solito anche ben differenziate, a punto per la struttura loro ben diverse da quella dominante in tutte le ghiandole.



Anche questi casi non si oppongono alla concezione ultimamente accennata, perchè la presenza di bacilli tubercolari e anche la combinazione delle alterazioni tipiche della tubercolosi con quelle del granuloma, si possono spiegare come accidentali, i due processi restando indipendenti, l'uno tuttavia e precisamente il granuloma, avendo potuto predisporre il terreno all'altro.

Ma non si può ne manco rifiutare il pensiero che il granuloma che s'insedia e va diffondendosi nei vari gruppi ghiandolari non possa scovare in taluno di questi un vecchio focolaio tubercolare e non riesca a metterlo in valore. Con ragione ricorda a questo proposito Nägeli che altrettanto suole verificarsi anche nelle leucemie in cui con simile meccanismo è stata perfino osservata una vera disseminazione miliare *sub finem vitae* (Liebermeister), senza che a nessuno sia per questo venuto in mente di parlare di una mielosi o di una linfadenosi tubercolare.

Contro la genesi tubercolare della malattia parla anche la forte leucocitosi che di solito l'accompagna, ciò che non si vede in generale nelle affezioni tubercolari nè leggere, nè gravi.

Per il momento è difficile valutare l'importanza che può essere attribuita, allo scopo di ammettere o di rifiutare la genesi tubercolare del granuloma maligno, alla possibilità che io stesso ho potuto verificare nel caso studiato, di riprodurre nell'animale da esperimento con l'inoculazione di materiale linfomatoso delle alterazioni macro e micro-scopiche uguali a quelle del granuloma maligno. Sticker e Löwenstein, avendo ottenuto un tale reperto, in una reinoculazione del materiale neoprodotto, sono riusciti poi a dimostrare gli elementi istologici tipici della tubercolosi e bacilli tubercolari. Malauguratamente io che ignoravo tali ricerche non ho avuto cura di ripetere l'inoculazione e con ciò mi è venuta a mancare l'occasione di controllare una tale interessantissima ricerca. Se alla medesima in ogni modo dovesse venire una ulteriore autorevole conferma, questa indubbiamente deporrebbe in favore della genesi tubercolare del granuloma maligno e dello stato di attenuazione del germe relativo.

#### INDICAZIONI BIBLIOGRAFICHE.

1. ASKANAZY. *Ziegler's Beitr.*, V. 3, 1888.
2. BEITZKE. *Verhand. d. deuts. Path. Gesell.*, 1909.
3. BENDA. *Verhand. d. deuts. Path. Gesell.*, 1904.
4. FABIAN. *Ziegl. Zentbl. f. Allg. Path.*, V. XXII.
5. FRAENKEL. *Münch. Med. Woch.*, n. 23, 1911.
6. FRAENKEL U. MUCH. *Münch. Med. Woch.*, n. 13, 1910.
7. HIRSCHFELD. *Ergebn. d. Inn. Med. u. Kinderheilk.*, 1911.
8. JOSSELIN DE JONG. *Ref. Folia Haemat.*, X, p. 134.
9. KÖRMÖCZI. *Ref. Folia Haemat.*, X, p. 139.
10. KOSLOWSKI. *Ref. Folia Haemat.*, XIII, p. 216.
11. LICHTENSTEIN. *Ref. Folia Haemat.*, XI, p. 243.
12. LÖFFELMANN. *Brauers Beitr. z. Klinik d. Tub.*, XXIV, p. 3.
13. MEYER O. E K. *Berl. Klin. Woch.*, 1912.
14. MIRCOLI. *Gazz. Osp. e clin.*, n. 42, 1900.
15. NÄGELI. *Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik.*, Veit, Lipsia, 1912.
16. PAPPENHEIM. *Folia Haemat. Z. O.*, v. XIV, p. 210.
17. PAPPENHEIM. *Folia Haemat. Z. O.*, v. XV, p. 294.
18. SCHÜSSLER. *Münch. Med. Woch.*, n. 17, 1913.
19. STERNBERG. *Zeitsf. f. Heilk.*, v. 19, 1908.
20. STEIGER. *Berl. Klin. Woch.*, n. 46, 1913.
21. STICKER E LÖWENSTEIN. *Zetbl. f. Bakter.*, v. LV, f. 4, 1910.
22. VIOLA. *Pathologica*, a. VI, n. 146.



## II.

OSPEDALE MILITARE DI DERNÀ

**Sulla cura medica dell'ascesso epatico dissenterico**

per il dott. GUIDO SIMONCELLI,

Assistente degli Ospedali riuniti di Roma — Cap. medico di complemento.

Nello spazio di più di due anni, da che mi trovo in Cirenaica, quale capo reparto di chirurgia prima nell'Ospedale militare di Tobruk, poi in questo di Derna, ho avuto occasione di studiare otto casi di ascesso epatico dissenterico, di cui sette ho operati. La natura amebica dell'ascesso, in questi malati che presentavano enterocolite muco-emorragica in atto, o ne erano convalescenti, o apparentemente guariti, è stata confermata in tre casi coll'esame microscopico delle feci (*ameba histolitica*); negli altri è stata presunta per il criterio epidemiologico.

Certamente ho potuto farmi qualche convinzione personale non priva di interesse, specialmente sulla diagnosi, sul decorso clinico e sulla terapia; ma non mi sarei indotto a trattare di questo argomento, perchè francamente non avrei creduto di poter riferire cose nuove, se non avessi letto, sebbene in ritardo, un lavoro su « *La cura medica dell'ascesso epatico dissenterico* » (1), che mi ha fatto desiderare di esporre, sulla scorta dei miei casi, le mie modeste idee in proposito, convinto che dal sereno esame delle differenti vedute, possa sempre scaturire qualche vantaggio per i malati.

L'autore del suddetto articolo ricorda, con lo Chauffard, che, come per la malaria il chinino, così per la dissenteria amebica l'emetina è il rimedio eroico, specifico; aggiunge che, come quella dell'arsenobenzolo sulla spirocheta, l'azione distruttiva dell'emetina è fulminea contro il protozoo. « Così nella parete dell'ascesso epatico come nelle feci; l'emetina giunge fino ad essa e compie la rapida opera di sterilizzazione, sparisce quindi la causa della formazione e progressività della produzione patologica ». Riferisce tre casi di ascesso epatico che ha portato a guarigione con iniezioni endomuscolari di cloridrato di emetina (12 cgr. al giorno); per conseguenza « dopo aver constatato qualche doloroso insuccesso chirurgico nelle mani di abili operatori », contrappone alla cura chirurgica e al metodo della puntura dell'ascesso e lavaggio con emetina (Manson), la sua personale esperienza che gli ha « dimostrato che l'ascesso da ameba può riassorbirsi completamente sotto l'influenza della cura specifica ».

Più oltre l'A. dopo di aver riferito che dal pus dell'ascesso del terzo caso si è isolato e coltivato un *bacterium coli*, dice: « La constatazione dimostra, per la prima volta, che l'opera del medico può vincere, per mezzo della cura specifica sola, un ascesso amebico costituito, a contenuto batterico, e come la distinzione in ascessi sterili e complicati, agli scopi della terapia, possa subire delle eccezioni ».

---

(1) Prof. TOMMASO PONTANO — « Policlinico », Sezione Medica — Fascicolo X, 1918.



Infine viene alla conclusione, che « prima dell'intervento chirurgico è doveroso tentare, negli ascessi epatici dissenterici, una massiva cura di emetina, che per sè può avere ragione della grave complicità, anche quando i comuni batteri inquinino il contenuto della cavità ascessuale ».

La letteratura, almeno quella citata dall'A., è concorde sui risultati ottimi dell'emetina nella dissenteria amebica, cioè nell'enterocolite muco-emorragica da ameba; la pratica dell'A. su più di un migliaio di dissenterici, durante tutta una stagione epidemica, lo conferma pienamente non solo colle guarigioni rapidamente ottenute, ma con la constatazione che « nella dissenteria curata alle prime manifestazioni, dopo due o tre iniezioni di emetina, non si riesce a trovare nelle feci nemmeno una forma vegetativa dell'ameba histolitica ». Un tale esperimento, praticato, certamente, col dovuto rigore, è senza dubbio dimostrativo e la sua attuabilità non urta contro i nostri mezzi pratici per ripeterlo quando vogliamo.

Dunque si possono accettare queste conclusioni favorevoli sull'efficacia curativa dell'emetina nell'enterocolite amebica, ed è logico e naturale considerare la cura dell'emetina come una buona cura *preventiva* dell'ascesso epatico. Infatti Rogers, nel 1917, affermò che l'ipecaquana ad alte dosi non solo ha ragione della dissenteria amebica, ma previene l'ascesso ed ha ragione dell'epatite amebica *nello stadio presuppurativo*.

Ma, per quanto riguarda l'azione curativa dell'emetina sull'ascesso epatico già costituito, la stessa letteratura non fa cenno alcuno; quindi noi su questo argomento non possediamo altro che l'esperienza clinica dei tre casi dell'A., sui quali ritorneremo in seguito, e di alcune concezioni teoriche, tutte nuove, che esamineremo subito.

L'A. nel richiamarci l'anatomia patologica dell'ascesso epatico dice che « l'ascesso amebico è a torto chiamato un ascesso. In primo tempo, l'ascesso amebico si presenta come aree di rammollimento di forma irregolare per la fusione di uno o più focolai; esso ha contenuto fluido, mucoso, translucido, che, rimosso, lascia vedere la parete irregolare, spugnosa, con residui di vasi portali; il contenuto è costituito da cellule epatiche necrosate; si riscontrano amebe sulla parete, nei capillari (Rolleston), nei tessuti vicini al focolaio; mancano però i leucociti polinucleari, i quali costituiscono la caratteristica vera dell'infiammazione suppurativa. Rogers descrive solo nei casi di infezioni miste, in cui il grande ascesso è circondato da altri piccoli ascessolini da batteri, un'infiltrazione leucocitaria ».

Ammette però l'A. che « l'ascesso epatico amebico, quando abbia raggiunto un certo volume, poco differisce, nell'aspetto macroscopico, dagli altri ascessi del fegato ». Tuttavia è « convinto che il prodotto di una necrosi epatica da protozoi non può essere considerato come il pus ordinario da batteri, ma il contenuto ascessuale, piuttosto, per i caratteri microscopici e per le note fisiopatologiche predominanti, può essere rassomigliato a quello di una gomma sifilitica: come in questa, la causa è un protozoo, il carattere del processo morboso è il rammollimento e la necrosi. Come nella gomma la morte degli spirocheti è la spinta al riassorbimento rapido del contenuto e alla formazione di una cicatrice, così nell'ascesso epatico da ameba, il detrito sospeso in liquido albuminoso trova facile



assorbimento nel rapido trasformarsi in granulazioni di buona natura della parete della cavità e nella sostituzione di cicatrice ».

Dunque l'A., essendo convinto della rassomiglianza fra ascesso epatico e gomma sifilitica, cioè di un nesso causale tra ameba e ascesso epatico, così diretto come tra spirocheta e gomma sifilitica, è indotto a ritenere che colla cura specifica contro l'ameba, dovrà guarire l'ascesso epatico, allo stesso modo che con l'arsenobenzolo guarisce la gomma sifilitica. Così impostata la questione, è senza dubbio suggestiva; senonchè, sulla premessa di una tale rassomiglianza fra ascesso epatico e gomma sifilitica mi pare non si possa convenire.

Prima di tutto, bisogna ammettere che il nostro punto di partenza non debbano essere quegli ascessi amebici puri che in primo tempo si presentano come aree di rammollimento, con contenuto fluido, mucoso, translucido che l'A. ha avuto la fortuna di constatare (senza dirci nè come nè dove), che io non ha mai visto e che i trattati di medicina non descrivono, perchè privi d'importanza pratica o, se mai, descriverebbero nello stadio presuppurativo dell'ascesso epatico; bensì debbono essere gli ascessi epatici che hanno formato l'oggetto di studio e la base di dimostrazione dell'A.; e sui quali ha sperimentato con successo il metodo di cura; tanto più che essi corrispondono pienamente a quelli a me capitati e a quelli che vengono descritti nei comuni trattati.

E allora non saprei vedere quali analogie presentasse colla gomma sifilitica quell'ascesso, per esempio, del terzo malato, che aveva ingrandito il fegato fino a dare un'area di ottusità epatica sull'emiclaveare di 22 cm. di altezza! Nè, a proposito dello stesso malato, qual somiglianza avesse col contenuto di una gomma sifilitica quel « pus fluido di colorito latte e caffè » che esaminato al microscopio mostrò la « presenza di scarse emazie ben conservate, numerosi detriti irriconoscibili, qualche corpuscolo bianco mal colorabile, cristalli numerosi aghiformi », e che « coltivato in brodo diede rapido sviluppo di un bacillo identificato per bacterium coli »! Se tale ascesso, rassomigliante in tutto a quelli descritti nei trattati e a me capitati, alcuni dei quali apertisi spontaneamente nella cavità peritoneale, diedero luogo a peritoniti rapidamente mortali « viene chiamato a torto un'ascesso » o non a torto, sarà una cosa da discutere; ma ciò non toglie che esso abbia tutte, o quasi tutte, le prerogative dell'ascesso e cioè: dimensioni considerevoli, dolore, contenuto risultante degli elementi comuni del pus, compresi i germi.

Solo la febbre mancava dei più frequenti caratteri dell'ascesso, ma l'A. stesso riconosce che questa era un'eccezione, mentre negli altri due casi aveva riscontrato febbre con brivido. Invece la gomma sifilitica, sappiamo, è l'evoluzione secondaria di una neo-produzione infiammatoria (tumore di granulazione o granuloma) determinata dalla spirocheta pallida; il suo contenuto si vede sempre come una sostanza fluida, mucosa, translucida simile a gomma, privo di germi se non specifici; non raggiunge mai dimensioni così enormi come può raggiungere un ascesso; non dà quasi mai febbre e dolori e l'Anatomia patologica e la Clinica non ci hanno riferito di peritoniti determinate dalla rottura, nella cavità peritoneale, di gomme sifilitiche del fegato. Dunque, quante differenze non esistono tra la gomma sifilitica e l'ascesso epatico amebico?



Quindi, se per la sifilide l'esperienza clinica dei secoli e gli esperimenti dei patologici hanno dimostrato, che una volta uccisa la spirocheta, la gomma guarisce, non c'è nessuna ragione di attenderci senz'altro che nell'ascesso epatico, una volta distrutta, supponiamo, l'ameba con l'emetina, l'ascesso sarà guarito; perchè il nesso causale fra ameba e ascesso epatico è meno diretto e ancora poco conosciuto. L'A. ha la sola preoccupazione che restino ancora da uccidere gli altri germi che penetrano nel fegato insieme con l'ameba; ed a ciò provvede ancora con l'emetina, perchè « quando mercè la terapia si sostituisce al tessuto necrotico del tessuto giovane, il bacterium coli è facilmente sopraffatto, fagocitato »; ma ciò, io dico, dovrebbe essere dimostrato (avrebbe potuto tentarlo nel suo terzo ammalato con ripetute punture) e poi non basta ancora per la guarigione, perchè allora potremmo abbandonare a se stessi, come guariti o in via di guarigione, tutti quegli ascessi che senza nessun trattamento presentano un pus privo di amebe e di bacteri. E questi sono tutt'altro che rari! Secondo Giordano, citato nel trattato nel Bergman, il pus era sterile nel 58.4 % dei casi; e pure il Giordano, non credette per questo di non doverli operare!

Dobbiamo dunque ricordare che il processo di guarigione di un ascesso epatico è molto più complesso e che non saremo sicuri di averlo ottenuto quando avremo, supponiamo, ucciso coll'emetina l'ameba e i bacteri che con essa hanno trasmigrato dall'intestino.

Ora passiamo ad esaminare i casi clinici in cui è stata sperimentata la cura medica:

Il primo caso riferito è quello di un soldato « con dissenteria amebica microscopicamente accertata, con febbre intermittente, dolori violenti all'ipocondrio destro, fegato ingrandito (colla percussione a 4 dita dall'arco costale), sfregamenti peritoneali, leucocitosi (15,000 leucociti) ».

Senza puntura esplorativa è stata fatta diagnosi di ascesso epatico dissenterico; è stata praticata la cura di emetina; il malato è guarito.

Le obiezioni su questo caso non hanno bisogno di essere esposte, perchè l'A. stesso riconosce nel lettore il diritto di sospettare che il pus non esistesse (stadio presuppurativo di Rogers?) e che fosse errata la diagnosi; dunque ciò basta perchè non si possa fondarvi nessuna conclusione. D'altra parte io ho visitato, per invito dei colleghi di medicina, decine e decine di malati enterocolitici con l'ameba histolitica dimostrata nelle feci, con fenomenologia simile, quasi sempre, a quella che viene descritta dall'A. nel suo primo caso e dai trattati classici di medicina per l'ascesso epatico; ho sospettato l'ascesso, e ho praticato sistematicamente punture esplorative con esito negativo.

La guarigione di questi malati (di cui solo pochissimi, negli ultimi tempi, furono trattati con ipecaquana e con emetina) unita al reperto negativo della puntura esplorativa, mi fa ritenere che non si sarà trattato di ascesso, ma secondo i casi, di congestione epatica, epatite tossi-infettiva, periepatite, pileflebite, pleurite secca diaframmatica, neurite intercostale, angiocolite, ecc.; diagnosi di probabilità, come purtroppo capita al medico di dover fare.

Nel secondo caso dell'A. la diagnosi non è dubbia, perchè la puntura esplorativa ha estratto una siringa di pus; « una cura di emetina migliora rapida-



mente le condizioni generali del malato, il fegato si riduce ». L'A. non ha potuto seguire il malato fino a che il risultato definitivo potesse affermarsi, ma dal collega che lo sostituì, fu assicurato della guarigione completa.

Nel terzo malato la diagnosi è parimenti confermata dalla puntura esplorativa; viene praticata una cura mista di clisteri ipecaquana e di iniezioni di emetina; dopo dodici giorni dall'inizio della cura, l'altezza massima dell'ottusità epatica, da 22 cm. è ridotta a dodici cm.; cessa il dolore spontaneo e alla pressione. Dopo 28 giorni il malato è completamente guarito.

È merito dell'emetina? Non ci viene spontanea la domanda, se invece dell'azione dell'emetina, qualche altra causa abbia potuto determinare la guarigione?

Le conoscenze comuni di patologia ci dicono indiscutibilmente della guarigione spontanea dell'ascesso del fegato. In quanto al meccanismo, essa sembra aver avuto luogo, in certi casi di focolai del tutto iniziali, per riassorbimento; più spesso è stata constatata dopo evacuazione del contenuto ascessuale all'esterno, o nel tubo digerente, o nell'albero bronchiale o nelle vie biliari. In quanto alla frequenza dell'apertura nei suddetti organi complessivamente, secondo una statistica del Cyr, citato dall'Eichorst, essa sarebbe del 51 % con un buon numero di guarigioni, che probabilmente è maggiore di quanto si crede, giacchè la diagnosi di ascesso epatico non viene sempre fatta al letto del malato.

Una di queste guarigioni spontanee è capitata nel seguente caso:

I CASO. — M... Leonardo da Tolmezzo, classe 1884, V Cannonieri.

Si presenta il 24 marzo 1917 all'ambulatorio dell'Ospedale di Tobruk per disturbi di stomaco, senso di ripienezza all'epigastrio, leggere elevazioni termiche alla sera fino a 38.5; non ha mai avuto brividi di freddo nè grandi diarree. È stato ricoverato all'Ospedale nel settembre 1916 per febbre intestinale. Attualmente l'alvo è quasi regolare. Nulla d'importante nell'anamnesi familiare.

*Esame obiettivo.* — Individuo di robusta costituzione con pannicolo adiposo e masse muscolari ben conservate. Colorito della cute e mucose visibili piuttosto pallido: lingua patinosa. L'esame del sistema respiratorio e circolatorio è negativo.

L'addome all'ispezione si presenta in totalità un po' tumefatto; la regione epigastrica è sporgente, dall'apofisi ensiforme fino a metà distanza tra essa e l'ombelico. Alla palpazione, tutto l'addome è trattabile, ma, nella parte prominente dell'epigastro, si sente una resistenza elastica leggermente dolente, a superficie liscia, che si continua con limiti indecisi verso l'ipocondrio destro dove scompare. Durante le profonde inspirazioni, tutta la massa, che fa corpo col fegato, scende in basso. Entra subito nel mio reparto T. ser. 39.1.

25 marzo. Esame delle urine negativo; solo il colore è piuttosto scuro: la funzione alvina è regolare. T. matt. 36.8, T. ser. 39.2.

Faccio diagnosi di ascesso epatico ed eseguo una puntura esplorativa che dà esito a pus.

26 marzo. Operazione. Assistono il direttore capitano Bertinetti, il capitano dott. Cicco e il tenente dott. Petta. Anestesia morfo cloroformica. Incisione laparatomica sulla linea mediana nel punto più sporgente della tumefazione, lunga circa 8 cm. Aperto l'addome, si trova il lobo sinistro del fegato completamente libero molto ingrossato. Con le cautele necessarie, infigo l'ago della siringa esplorativa nel tessuto epatico per la profondità di circa 2 cm. ed estraggo del pus giallo verdastro denso. Non riuscendo facile una buona sutura della superficie epatica ai bordi del peritoneo parietale, per la friabilità del tessuto epatico, stimo più prudente di rimandare l'apertura dell'ascesso ad un secondo tempo e intanto dispongo, tutto attorno alla ferita parietale, delle compresse, suturando l'estremità dell'incisione.



Decorso post-operatorio regolare. T. ser. 37.5. L'esame microscopico del pus ha rivelato la presenza di numerosi leucociti polinucleari alterati, con qualche frustolo di sostanza amorfa e detriti cellulari. Alcune cellule alterate presentano nel loro protoplasma dei granuli nerastri; la cultura non è stata fatta.

27 marzo. Stato generale buono; il malato dice di sentirsi sollevato la temperatura ser. è 37.

28 marzo. Ritenendo che il fegato abbia sufficientemente aderito dopo 48 ore, dispongo per il secondo tempo dell'operazione col termo-cauterio. Esaminata la ferita operatoria, constatato che la superficie epatica è aderente alla parete addominale, infisso l'ago nello stesso punto di 48 ore prima, ma non estraggo nulla, ripeto in diverse direzioni e profondità, ma sempre con esito negativo. Medicatura a piatto. T. matt. 36.8, T. ser. 36.9. Stato generale assolutamente buono; ha appetito e digerisce bene.

29 marzo. Idem.

30 marzo. Apiretico. Miglioramento continuo.

1° aprile. Ripeto due punture esplorative con esito negativo.

Apiretico.

2 aprile. Con striscie di cerotto si avvicinano i bordi della ferita e si suturano, previa cruentazione, gli angoli.

3 aprile e seguenti. Medicatura a piatto. Miglioramento continuo nonostante frequenti emissioni di feci muco-sanguinolente. Clisteri di ipecaquana.

17 aprile. Esce guarito.

Ne ho controllato la guarigione sino al settembre 1918.

In questo caso, evidentemente, non è da ammettere il riassorbimento perchè, senza nessuna manualità all'infuori dell'estrazione di tre cm. cubici di pus con ago sottile, e senza l'uso di alcun medicamento, in sole 24 ore è cessata la febbre, dopo 48 ore non esisteva più una goccia di pus e il fegato era tornato al volume normale. Neppure si è svotato all'esterno, perchè la fasciatura si è conservata asciutta e il pus denso non avrebbe potuto defluire attraverso il tragitto dell'ago. Dunque, dato il decorso favorevole, senza incidenti, è logico ritenere che l'ascesso si sarà aperto internamente in una delle vie sopra dette, probabilmente nel colon.

Un caso analogo ricordo, ma non ne possiedo la storia clinica, che ho seguito attentamente quando ero assistente volontario nella Clinica chirurgica di Torino: una donna entra in Clinica con ittero, febbre, ingrossamento del fegato.

La diagnosi del prof. Carle e dei suoi Aiuti fu di ascesso o cisti d'echinococco suppurata del fegato. La mattina seguente doveva essere operata, ma nella notte ebbe forti scariche alvine che riempirono il vaso di numerose vescicole idatidee di varie dimensioni, alcune delle quali grosse come aranci. La febbre scomparve immediatamente, il fegato si ridusse al volume normale e dopo pochi giorni la donna usciva guarita.

Come sono guariti spontaneamente questi due malati, non potrebbero essere guariti allo stesso modo anche il secondo e il terzo malato dell'A.?

L'A. non accenna affatto a questa possibilità, mentre sarebbe necessario che la escludesse con dati di fatto probativi, perchè noi potessimo accettare le sue conclusioni sulle proprietà terapeutiche dell'emetima; chè altrimenti, seguendo anch'io il procedimento logico tenuto dall'A., dovrei concludere che la causa della guarigione del mio malato è stata l'infissione pura e semplice dell'ago nell'ascesso ed aspirazione di tre cm. cubici di pus; e per conseguenza dovrei raccomandare questo metodo nella cura dell'ascesso epatico.



In altre parole, dato che l'A. non ci riferisce di precauzioni rigorose esercitate nei suoi malati, colle quali avrebbe potuto accorgersi della rottura spontanea dell'ascesso negli organi limitrofi se fosse avvenuta (esami sistematici delle feci e dell'espettorato per rintracciare il contenuto ascessuale); dato che nei suoi malati i dolori, la febbre e l'ingrandimento del fegato scomparvero in modo relativamente rapido, mentre sarebbero scomparsi in modo lento e graduale se vi fosse stato un riassorbimento simile a quello di una gomma sifilitica di grandi dimensioni; dato che in ben due casi su una ristretta esperienza come la mia, si può assistere alla guarigione spontanea, noi abbiamo tuttora il diritto di sospettare, fino a prova contraria, che i due ammalati dell'A. siano guariti per guarigione spontanea. Così diventa insufficiente la controprova clinica di quelle concezioni teoriche, che per sè stesse si prestano a una facile critica; e allora noi possiamo concludere: *Non siamo autorizzati a ritenere guariti i malati mediante le iniezioni di emetina.*

Dice l'A. che « non è certo lecito, con un'esperienza limitata a soli tre casi, generalizzare la regola che l'ascesso sempre guarisca così semplicemente; distrutto l'agente etiologico, il riassorbimento può essere ostacolato da ragioni anatomiche, come una capsula spessa, fibrosa e calcificata, in un inveterato ascesso del fegato ». In altre parole riconosce soltanto, che un'esperienza di tre casi è troppo ristretta. Noi però aggiungiamo che l'esperienza dei tre casi è oppugnabile, perchè nel primo non è stata dimostrata l'esistenza dell'ascesso; negli altri due non è dimostrato che la guarigione sia dovuta necessariamente all'emetina e a nessun'altra causa possibile all'infuori di essa.

Mi si dirà che con queste esigenze di logica la terapia medicamentosa si ridurrebbe all'uso di ben pochi farmaci. Ma se tale rigore non s'impone nell'accettare l'uso di certi medicamenti nella cura di certe malattie mediche, le quali, è stato detto, guariscono, quando devono guarire, nonostante ogni cura e mediante ogni cura, credo s'imponga quando si tratta di adottare *ex novo* un farmaco nella cura di questa malattia eminentemente chirurgica, al posto del bisturi, che, dai tempi antichi sino ad oggi, ha dato molti brillanti risultati.

Ora veniamo ad esaminare un altro lato molto più importante e delicato del nuovo metodo di cura medica.

L'A. dice che l'ostacolo della capsula fibrosa « dopo i risultati ottenuti, non esclude che si debba sperimentare, prima di ogni intervento, ed a lungo in tutti i casi, la cura specifica; per l'intervento c'è tempo, che anzi, il miglioramento generale del malato, la scomparsa della dissenteria amebica eventualmente persistente, saranno una condizione di favore perchè l'intervento sia sopportato bene e la guarigione divenga rapida ».

Ciò contrasta fondamentalmente colle nostre cognizioni, giacchè nei Trattati si legge delle rotture molteplici dell'ascesso epatico nei più diversi organi limitrofi; quelle nel colon, nello stomaco, nei polmoni, possono condurre alla guarigione spontanea: quelle nella vena cava, nel pericardio, nella cavità peritoneale, ad una rapida morte. Si legge anche, per conseguenza, che l'ascesso epatico, è un pericolo imminente per la vita del malato e, una volta venuto accessibile alla nostra diagnosi, richiede che sia d'urgenza svuotato per evitare la rottura



spontanea, la quale, se può essere favorevole, può anche essere fatalmente mortale. E allora, anche ammettendo che le iniezioni di ematina possano far guarire un ascesso epatico, quale responsabilità [non si prenderebbe quel medico che, dopo fatta la diagnosi, lasciasse il malato, sia pure « con l'occhio vigile », ancora sotto il pericolo mortale di una rottura spontanea durante tutto il tempo necessario all'emetina per poter guarire l'ascesso? Questo tempo equivarrà, per lo meno, a quello che impiega il neosalvarsan a guarire una gomma sifilitica di uguali dimensioni, cioè parecchie settimane; allora durante l'attesa, durante i primi giorni per lo meno, noi ci troveremo nella penosa situazione di aver lasciato il malato alla sua sorte. E se nel primo caso da me descritto, per fortuna l'ascesso, rompendosi, versò il suo contenuto nel tubo digerente e così determinò la guarigione, nel malato di cui passo a riassumere la storia, la rottura dell'ascesso determinò la rapida [morte.

**II CASO.** — Caporal maggiore G... M..., 30° Regg. Fanteria, classe 1892. Ricoverato nel Reparto medicina dal 28 agosto 1916 per enterocolite (ameba histolitica dimostrata nelle feci), pleurite, bronco-polmonite.

3 settembre. Nella notte il medico di guardia fu chiamato d'urgenza per un improvviso peggioramento del malato già grave per la lunga malattia; l'infermo riferì che, improvvisamente, fu colto da un forte dolore all'ipocondrio destro, con impressione di trafittura interna e forti dolori a tutto l'addome.

4 settembre. Visitatolo per invito del collega di medicina, lo trovai con estremità e lingua fredde, facies peritonitica, polso frequentissimo e filiforme, dispnea imponente, sudori freddi, larghe chiazze cianotiche sulla cute, addome teso, dolentissimo. Ritenni trattarsi di peritonite acutissima da perforazione, non suscettibile di intervento chirurgico. Dopo un'ora moriva.

**Autopsia.** — Aperta la cavità addominale, fuoriescono gas putridi e abbondante pus. La sierosa si presenta arrossata e in qualche punto cosparsa di membrane fibrinose. Esaminato il fegato in sito, si nota, nella faccia superiore, vicino al margine, un'apertura grande come una moneta di un soldo da cui esce pus denso giallastro. Estratto l'organo e sezionato, mostra una cavità ascessuale grande il doppio di un arancio.

**Diagnosi anatomo-patologica.** — Grosso ascesso epatico apertosi nella cavità peritoneale e peritonite generalizzata.

Se in questo malato, qualche ora prima di quel peggioramento improvviso che segnò la rottura dell'ascesso, si fosse fatta la diagnosi e si fosse iniettata nelle regioni glutee l'emetina, si sarebbe potuto sperare di evitare la rottura e la conseguente peritonite? Non credo che si possa pretenderlo; mentre è naturale pensare che un intervento chirurgico avrebbe salvato con molta probabilità il malato, perchè, svuotato l'ascesso all'esterno, ne avrebbe certamente evitata la rottura nel peritoneo. Dunque credo di poter asserire che: *Il metodo della cura medica con l'emetina, pel solo fatto che non preserva in modo rapido come è necessario e come fa il metodo chirurgico, dalla rottura interna dell'ascesso, ci sembra pericoloso.*

Nei casi che passerò a descrivere, si vedrà come l'operazione chirurgica non sia di grave entità, potendosi il più delle volte eseguire con anestesia locale, e sia sopportata bene; infatti nei tre casi con esito letale (III-VI-VII), la morte avvenne rispettivamente al 9°, al 27°, al 4° giorno dall'intervento; ciò esclude che sia stata determinata dall'atto operativo.

Inoltre si vede che l'esito letale è avvenuto proprio nei tre casi nei quali



l'intervento trovò già la complicazione di una precedente rottura dell'ascesso nelle parti contigue; quindi è logico attribuire la maggiore importanza, nella causa della morte, al ritardo dell'intervento perchè nel III caso, coll'apertura dell'ascesso nei bronchi si dovette stabilire una infezione mista deleteria sullo stato generale del malato; nel VI caso, coll'apertura dell'ascesso nel peritoneo, si aggiunse una peritonite parziale; nel VII caso (ascesso doppio), coll'apertura di un ascesso nelle parti molli della parete lombare, si aggiunse un flemmone fagedenico della parete stessa.

III CASO. — Soldato C... E..., classe 1892, 30° Fanteria. Entra nel mio Reparto il 22 agosto 1916 dal Reparto medicina dove era ricoverato dal 17 luglio per enterocolite amebica (esame positivo delle feci per ameba histolitica). Fu curato con clisteri di chinino e epecaquana, ma la diarrea imponente, i dolori addominali, la febbre non migliorarono apprezzabilmente durante tutta la sua degenza.

Il 9 agosto, la palpazione dell'ipocondrio destro e degli ultimi spazi intercostali, sia anteriormente, come lateralmente, risvegliava dolore e il malato ogni tanto avvertiva anche dolore spontaneo alla spalla destra. Alla percussione il limite di ottusità epatica era rialzato rispetto alla norma; in basso arrivava all'arco costale, senza potersi palpare il margine epatico. Due punture esplorative posteriormente e lateralmente hanno dato esito a solo sangue. Temperatura matt. 37.4, ser. 38.5.

Il 13 agosto presentava rantoli a grosse e medie bolle nell'ambito destro; aveva tosse stizzosa, e durante la notte ebbe una vomica con abbondante emissione di pus, che continuò giornalmente.

Il 19 agosto emetteva abbondante espettorato ematico purulento e aveva dispnea accentuata. T. matt. 36, T. ser. 37.5. Un'altra puntura esplorativa è stata negativa.

Il 22 agosto passa al Reparto chirurgia. Il malato è molto emaciato, polso piccolo e frequente; dispnea rilevante (40 R.). All'ispezione la metà destra del torace appare piuttosto diminuita di volume in confronto alla metà sinistra e e gli spazi intercostali sono avvallati. Alla percussione si riscontra suono polmonare a sinistra, mentre a destra, dall'angolo della scapola in giù, suono nettamente ottuso. Il limite superiore dell'area epatica arriva alla V costa lungo l'emiclaveare, sulla VI lungo l'ascellare media, all'VIII lungo l'ascellare posteriore e paravertebrale; in basso non oltrepassa l'arco costale, il fremito vocale tattile nella zona di ottusità è diminuito ma persiste. All'ascoltazione, in tutto l'ambito di ottusità, si ode respiro bronchiale con rantoli consonanti. L'addome è trattabile. Nulla a carico degli altri organi. Vasta piaga da decubito al sacro. Espettorato abbondante muco purulento che, esaminato al microscopio, rivela molti globuli di pus, epiteli, e fibre elastiche, cocci vari, non bacilli di Koch. Tracce di albumina nelle urine.

Si fa diagnosi di ascesso del fegato aperto spontaneamente nei bronchi, quantunque la prognosi sia molto riservata per la gravità dello stato generale del malato si decide di operarlo.

Si ripete una puntura esplorativa nell'8° spazio intercostale destro sulla ascellare posteriore, per accertarsi della sede del pus; si estrae una siringa di pus giallo-verdastro, che esaminato al microscopio dimostra leucociti, detriti amorfi, globuli di pus, qualche stafilococco, non amebe, nè altri germi.

*Operazione.* — Assistono il direttore maggiore dott. cav. Columba, tenente dott. Rosiello, tenente dott. Petta. Morfio-cloronarcosi. Resezione dell'8ª costa destra lungo l'ascellare posteriore per 8 cm. La pleura parietale non mostra aderenze; quindi si sutura il labbro superiore dell'incisione pleurica al diaframma con punti U. Inciso il diaframma per tutta la estensione della breccia toracica, il fegato si presenta libero, si isola la cavità peritoneale con compresse e qualche punto di sutura. Puntura del fegato per controllo con esito positivo. Incisione del parenchima di circa 5 cm. che dà esito ad abbondante pus. Drenaggio con due tubi di gomma. Zaffamento con garza iodoformica. Risveglio regolare. De-



corso post-operatorio buono. Ipodermoclisi ed iniezioni di olio canforato. Temperatura ser. 36.2.

24 agosto. La ferita operatoria drena regolarmente. La cavità ascessuale è perfettamente marsupializzata. T. matt. 37, T. ser. 38.8. Diarrea insistente.

25 agosto tosse stizzosa, scarso espettorato, addome trattabile, stato generale sempre scadente. I bordi della ferita sono pallidi; esce molto pus. T. matt. 37.7, T. ser. 39.2.

26 agosto. Insieme con pus esce anche bile; l'espettorato è sempre purulento. Il malato deperisce. L'ulcerazione sacrale ha preso estensioni e profondità maggiori. T. matt. 37.2, T. ser. 38.4.

30 agosto. Continua espettorato abbondante e purulento. Le condizioni generali si fanno sempre più scadenti. T. matt. 38.9, T. ser. 38.5.

1° settembre. Morto.

*Autopsia parziale.* — Nulla di anormale nella cavità dell'addome, la quale è completamente indipendente dalla ferita operatoria, mediante aderenza del fegato alla parete toracica. L'ascesso epatico è situato nel punto più alto del lobo destro, saldato al diaframma, il quale è pure aderente a questo punto alla base del polmone destro conglobata nello stesso processo distruttivo. Questa cavità ascessuale è in comunicazione con un bronco. La cavità pleurica contiene liquido siero-ematico.

IV CASO. — Caporale D'A... S..., 5° Cannonieri, classe 1890.

19 ottobre 1916. Viene dal Reparto ambulatorio dove è ricoverato dal 5 settembre per disturbi intestinali cominciati il 1° settembre, febbre e malessere; fu visitato in consulto il 28 settembre; allora presentava l'arto inferiore sinistro molto tumefatto, dalla radice della coscia in giù con tutti i segni di una flebite in atto. Aveva colorito subitterico. Le urine molto scure, contenevano pigmenti biliari. L'area epatica era ingrandita specialmente nel limite superiore, il quale, posteriormente, era risalito di 4 cm. sopra il limite normale. Nell'ipocondrio destro la palpazione provocava un po' di dolore sotto l'arco costale e quivi si apprezzava una resistenza della parete, che impediva di stabilire se il bordo epatico fosse o no disceso. La temperatura oscillava sempre dai 36.7 ai 37.8-38.

L'appetito mancava; lo stato generale deperiva continuamente. Si ventilò la probabilità di un ascesso del fegato. Non si visitò più il malato sino ad oggi.

*Esame obiettivo.* — Temperatura 36.7. Polso 110. L'ammalato è ridotto in uno stato di deperimento impressionante; colorito terreo, decubito sul lato destro abituale. Persiste la flebite. Tutta la metà destra del torace è aumentata di volume in rispetto alla metà sinistra, con gli spazi intercostali allargati e prominenti specialmente in basso. La cute è solcata da vene nella parte inferiore. Alla palpazione del torace colla mano a piatto, si apprezza una diminuzione di elasticità toracica a destra e si provoca dolore con la pressione moderata. Alla percussione si riscontra suono polmonare normale nel lato sinistro, su tutto l'ambito, mentre a destra il limite inferiore è risalito indietro di circa 7 cm. e in avanti di 4 cm. L'ascoltazione dimostra che il murmure vescicolare, nella zona di ottusità anomale, è conservato, ma diminuito; nelle zone superiori perfettamente normale.

*Addome.* — La cute nell'ipocondrio destro è solcata da vene. La palpazione rivela chiaramente, subito sotto l'arco costale, la presenza di una tumefazione profonda di consistenza epatica, a superficie liscia, a limiti netti, che arriva in basso fino all'ombellico nella linea mediana e si perdono gradatamente risalendo a sinistra sotto l'arco costale sinistro e a destra verso la regione renale. Il margine di questa tumefazione, che segue appena i movimenti respiratori, è liscio; sul dato di fluttuazione non è possibile pronunciarsi. La percussione, in corrispondenza di questo tumore, dà suono ottuso. Si pratica una puntura esplorativa sotto l'arco costale lungo la linea pararettale destra e si estrae pus giallo-verdastro.

*Esame dell'urina.* — Quantità normale, colorito chiaro, albumina, zucchero, pigmenti biliari assenti.

*Operazione.* — Assistono capitano Bertinetti, direttore, tenente dott. Rossiello, tenente dott. Petta. Anestesia locale cocainica. Incisione verticale sulla



linea pararettale lunga circa 8 cm. Aperto il peritoneo si trova il fegato completamente libero. Con una serie circonferenziale di punti ad U si fissa alla parete fino ad avere una chiusura completa della cavità peritoneale e immediatamente col bisturi si fa una incisione di circa 4 cm. sul fegato, dopo di avere protetto la sutura con garza. Fuoriescono circa due litri di pus insieme a una discreta quantità di sangue che sgorga dalla incisione del parenchima epatico. Drenaggio con un grosso tubo di gomma. Decorso post-operatorio regolare. T. ser. 37. L'esame del pus non rivelò nè batteri, nè amebe, solo leucociti disfatti e detriti amorfi.

20 ottobre. Il drenaggio è realizzato regolarmente. Stato generale buono.

22 ottobre. Lavatura della cavità ascessuale con soluzione fisiologica calda. Nella sacca ascessuale entra una cannula di vetro per una lunghezza di 20 cm. Il malato è disturbato da frequenti scariche diarroidiche con muco e sangue. L'esame microscopico delle feci dimostra l'ameba histolitica. Clisteri di ipecacuana.

30 ottobre. L'enterocolite è migliorata. La cavità ascessuale è rimpiccolita e secerne poco pus di buona qualità. Stato generale ottimo.

12 gennaio 1917. Esce guarito in ottime condizioni. La ferita è completamente cicatrizzata. La guarigione è controllata fino al marzo 1918.

V CASO. — Caporale Maggiore L... E..., 3° Battaglione Libico, classe 1892.

28 ottobre 1916. Viene dal Reparto medicina dove è ricoverato dal 12 settembre per enterocolite dissenterica da ameba. Il 23 ottobre cominciò un dolore all'ipocondrio destro con elevazioni modiche della temperatura. Fu praticata il 27 ottobre una puntura esplorativa al 7° spazio intercostale destro lungo la linea ascellare anteriore, con estrazione di liquido giallo-verdastro purulento. All'esame microscopico si riscontrarono solo gli elementi comuni del pus, non batteri, nè ameba. Temp. 37.3-38.8; fu inviato in questo Reparto.

*Esame obiettivo.* — L'esame del torace è negativo. Il limite superiore di ottusità epatica è spostato in alto di 4 cm. sul davanti e lateralmente. Nell'ipocondrio destro, sotto il margine costale, si apprezza una resistenza, con dolorabilità alla pressione con limiti non netti, di poco debordante dall'arco costale. A livello dell'8° spazio intercostale sull'ascellare anteriore, colla pressione si localizza un punto precipuamente doloroso. Quivi si pratica una puntura esplorativa, che dà esito a pus.

*Operazione.* — Assistono cap. direttore Bertinetti, ten. dott. Petta. Anestesia cocainica. Incisione cutanea sull'8ª costola di circa 10 cm., di cui l'estremità inferiore cade sull'articolazione condrocostale. Disarticolazione in questo punto e resezione di circa 7 cm. dell'estremità inferiore dell'8ª costola. Si sposta in alto il cul di sacco pleurico che viene leso solo in un piccolo tratto, chiuso immediatamente con un punto di sutura. Inciso il diaframma e aperto il peritoneo, si trova il fegato completamente libero. Lo si punge con un ago e si estraggono circa 20 cm. cubici di pus. Con compresse si isola la cavità addominale e si tampona rimandando ad un secondo tempo lo svuotamento dell'ascesso.

30 ottobre. Incisione del fegato, che è saldamente aderente ai bordi della incisione addominale. Esce abbondante pus cremoso. Drenaggio tubulare. Decorso post-operatorio regolare Temp. ser. 37.3. L'esame del pus non rivelò nè batteri, nè ameba. Presente l'albumina nelle urine. Ha diverse scariche diarroidiche. Polso 90.

2 novembre. La ferita è regolarmente drenata e secerne discreta quantità di pus cremoso. Lo stato generale è buono. È ancora presente l'ameba nelle feci. Iniezione endomuscolare di 5 ctg. di emetina. T. matt. 37, T. ser. 38.

4 novembre. La cavità ascessuale è rimpiccolita. Iniezione di emetina.

6 novembre. Medicated. Clisteri di ipecacuana.

30 dicembre. Esce guarito. La guarigione è controllata fino al settembre 1918, dopo diverse recidive di enterocolite.

VI CASO. — Soldato P. G..., classe 1894, 5° Cannonieri.

25 giugno 1918. Viene dal Reparto medicina dove fu ricoverato il 19 maggio 1918 per febbre, dolori addominali e diarrea. In seguito presentò segni di



pleurite destra e nefrite; poi seguirono forti dolori al fianco destro e a tutta la regione epatica. Fu inviato perciò in questo Reparto.

*Esame obiettivo.* — Stato di nutrizione accentuato con anemia rilevante; anuria quasi completa (50 grammi di urina nelle 24 ore) con lieve quantità di albumina e traccia di pigmenti biliari. Funzioni intestinali irregolari con diarrea e feci sanguinolenti. Si lagna di un forte dolore alla regione epato-renale. L'esame del torace è negativo, solo il limite inferiore del polmone destro posteriormente è risalito di 5 cm. circa. Nel suo limite inferiore l'ascoltazione fa percepire il respiro vescicolare. La palpazione dell'ipocondrio destro rivela il margine inferiore del fegato arrotondato, non molto duro. Tutta la regione lombo-renale presenta una resistenza dolente alla palpazione ed appare occupata profondamente da una massa considerevole. Non si apprezza nè fluttuazione, nè ballotamento renale. Polso piuttosto piccolo (90). T. 38.2.

26 giugno. Stato sofferente, inappetenza. Diarrea. Albumina nelle urine.

28 giugno. Si decide di praticare due punture esplorative: una nella regione epatica anteriore sulla linea mammillare tra la settima e ottava cartilagine costale e un'altra nella regione renale. La prima ha dato esito a pus denso bianco-giallastro, per cui si desiste dal fare la seconda e si procede immediatamente alla

*Operazione.* — Assistono: capitano direttore dott. Bertinetti, capitano dottor Costa, tenente dott. Petta. Anestesia locale cocainica. Incisione della cute lunga circa 8 cm. sull'8ª cartilagine costale. Resezione di questa per 5 cm.

Divaricati i fasci muscolari del diaframma per via extrapleurica ed aperto il peritoneo, si trova che questo è leggermente aderente alla superficie epatica; con qualche punto si assicura questa aderenza. Si penetra col bisturi nella via percorsa dall'ago e si dà esito a pus cremoso e denso.

29 giugno. Decorso post-operatorio regolare. Urina gr. 300.

30 giugno. Ha un un po' di dispnea con rantoli a tutto il torace. La ferita è in buone condizioni; il pus defluisce regolarmente.

Urina gr. 500 con tracce di albumina.

1º luglio. Albumina assente nelle urine. Quantità di esse gr. 500.

2 luglio. Dalla ferita non esce che traccia di pus, nonostante che il tubo di drenaggio sia ben situato. L'ingrossamento della regione ipocondriaca è diminuito, ma nella regione renale pare esista ancora un ingrossamento.

3 luglio. Rantoli a tutto il torace ed espettorato muco-purulento.

4 luglio. Si pratica una puntura esplorativa nel fianco destro posteriormente che dà esito a pus. Immediatamente si pratica con anestesia novococainica una incisione della parete lombare lunga circa 10 cm. Divaricato il piano muscolare si dà esito ad una grande quantità di pus poco denso, che forma un getto violento. La quantità di esso è più di un litro. Drenaggio tubulare.

6 luglio. È continuata la fuoriuscita di pus tenue sanguinolento.

Il malato non appare sollevato. Ha inappetenza; urine gr. 1500; albumina presente, muco, acido urico, globuli rossi.

7 luglio. Alla medicazione della ferita si vede che questa è di cattivo aspetto; i bordi tendono a necrotizzarsi; la cavità è così ampia che non è possibile una ritenzione di pus, il quale defluisce abbondantemente in modo continuo.

8 luglio. Continua come i giorni precedenti. L'apparato intestinale funziona irregolarmente, con diarrea e feci muco-sanguinolenti.

Il pus della ferita è tenue, sanguinolento, di odore acre insopportabile. Clisteri di ipecaquana.

9-11 luglio. I bordi della ferita hanno un alone necrotico di un cm. Il fetore è quello della cancrena. Nel fondo della cavità ascessuale si vedono le pareti dell'ascesso epatico ricoperte da placche di aspetto fibrinoso. Insieme al pus pare commista dell'urina.

14 luglio. Nessun segno di demarcazione efficace si riscontra intorno alla ferita, che ha assunto decisamente un carattere fagedemico. Il malato deperisce nelle forze ed è nervosissimo.

16 luglio. I bordi della ferita presentano un alone sempre più esteso di necrosi; la secrezione, che esce a gocce continue, è tenue e sanguinolenta. Quantità di urina normale. Albumina presente, all'esame microscopico si trovano globuli rossi nel sedimento.



19 luglio. Diarrea profusa. Clisteri di ipecaquana.

20 luglio. Il malato delira. Lo scadimento delle forze è estremo. Il fondo della ferita si mostra necrotico di color verdastro con piccoli granuli chiari. Odore nauseabondo di cancrena.

24 luglio. Con adinamia progressiva si spegne.

*Autopsia parziale.* — Cavità peritoneale normale. Fegato di volume normale aderente nel luogo della incisione anteriore toracica. Il tragitto della prima incisione operatoria mette in una grossa cavità di disfacimento cancrenoso, interessante la parte posteriore del fegato ampiamente aperta all'esterno mediante l'incisione operativa della parete lombare. Le pareti della cavità sono di color nero-verdastro, con superficie granulosa; i brandelli necrotici dimostrano un vero processo di cancrena, senza accenno di demarcazione reattiva per parte del tessuto epatico circostante. Il rene e la sua capsula sono intatti; alla sezione, mostra i segni macroscopici di degenerazione grassa.

*Diagnosi anatomo patologica.* — Due ascessi del lobo destro del fegato; uno dei quali apertosi spontaneamente sulla faccia posteriore in via di svuotarsi all'esterno attraverso la parete lombare.

VII CASO. — Soldato C... Giovanni. Sussistenza. Classe 1893.

Entrato nel mio Reparto il 25 giugno 1918 dal Reparto Medicina, dove era ricoverato dal 16 giugno per enterocolite amebica, febbre e dolori reumatoidi generali, bronchite diffusa.

*Esame obiettivo.* — Buono stato di nutrizione; decubito indifferente, aspetto calmo; L'addome ha una forma batracica con un po' di liquido libero nel peritoneo. L'esame del torace mostra una zona di ottusità a destra posteriormente dall'8<sup>a</sup> costola in giù; respiro vescicolare aspro con rantoli e sibili. Nell'ipocondrio destro non è possibile affondare la mano perchè qui si sente una resistenza dolorosa dovuta verosimilmente al fegato ingrossato. La percussione dà suono ottuso a due dita sotto l'arco costale; T. matt. 37, T. ser. 38. Pols. 85. Tre scariche alvine.

E. urine: tracce di albumina, colore rosso scuro, quantità normale.

27 giugno. Stato obiettivo inalterato. Il dolore si è fatto molto più vivo nella regione ipocondriaca destra e alla parte posteriore del torace.

28 giugno. Si fa una puntura esplorativa nell'8° spazio intercostale lungo la linea ascellare posteriore, con esito negativo.

29 giugno. Nella notte il malato si è molto aggravato, lineamenti contratti, sudore freddo, dispnea aumentata, polso piccolo e frequente. La cute dell'addome e delle cosce presenta larghe chiazze di colore livido. Dice che nella notte ha avuto forte dolore alla parte destra dell'addome, sorto improvvisamente, con senso di trafittura e che d'allora si è sentito venire la morte.

Sotto l'arco costale di destra l'addome è dolentissimo e la parete muscolare mostra una forte difesa che si propaga in basso fino alla fossa iliaca.

Il suono di percussione è ottuso. Si pratica una puntura esplorativa sotto l'arco costale lungo la linea ascellare anteriore, che dà esito a liquido siero purulento. Si fa diagnosi di peritonite acuta da perforazione, localizzata.

*Operazione.* — Assistono il direttore cap. dott. Bertinetti e ten. dott. Petta. Narcosi morfo cloroformica. Incisione della parete addominale un po' lateralmente alla linea pararettale, lunga 10 cm. a partire da due dita trasverse sotto l'arco costale. Aperto il peritoneo si trova abbondante liquido siero-purulento.

Il grande omento, che forma la barriera interna della raccolta, è cosparso di membrane fibrinose. Dopo deterso ed asciugato questo liquido si vede sgorgare del pus bianco denso dalla profondità. Non si trova l'origine precisa di questo pus di diverso aspetto e densità. Si termina l'atto operativo dato lo stato grave del malato e si pongono due drenaggi di gomma. Risveglio postoperatorio regolare. Un'ipodermoclisi.

30 giugno. Durante la medicazione si vede la fuoriuscita di molto liquido siero-purulento; asciugato questo con garza, si vede nel fondo della ferita sgorgare del pus denso di cui l'origine è certamente nel fegato. Non è possibile intervenire più energicamente per lo stato grave del malato.

2 luglio. Dalla ferita esce abbondante pus. L'addome è trattabile nella metà



sinistra ma teso e dolente in tutta la metà destra. Continua la dispnea e lo stato generale non migliora. Es. urina: albumina presente, adinamia profonda. Morte.

*Autopsia parziale.* — Ampliando in alto e in basso la ferita chirurgica si trova peritonite parziale limitata all'ipocondrio destro. Risalendo verso il fegato la via percorsa dal pus, si arriva ad un ascesso grande come un arancio situato nella faccia superiore del fegato vicino al margine. Asportato l'organo, si trova nella sommità della sua cupola un altro ascesso grande come il precedente.

La metà sinistra della cavità peritoneale e il piccolo bacino sono normali.

*Diagnosi anatomica.* — Due ascessi del fegato con apertura spontanea di uno di essi nel peritoneo e peritonite parziale.

VIII CASO. — Soldato I . . . . . Gaetano del 7° Fanteria. Classe 1893.

Entra il 7 dicembre 1918 dal Reparto Medicina dove è stato ricoverato il 25 novembre per enterocolite muco-emorragica. Durante la sua degenza non cessò più la diarrea (fino a 36 scariche al giorno) e si andò progressivamente delineando la sintomatologia epatica con dolore alla regione epigastrica e ipocondriaca destra, febbre alta a tipo remittente con qualche brivido.

*Esame obiettivo.* — Individuo di costituzione gracile, colorito pallido, aspetto sofferente, lingua patinosa, polso piccolo e frequente (100) T. 38, 2. Respiro accelerato. Ha oliguria; feci liquide con muco e sangue.

Il limite inferiore del polmone destro, posteriormente, è risalito alla 10<sup>a</sup> costa, anteriormente alla quinta costa sull'emiclaveare. La pressione del torace sull'area epatica, provoca dolore profondo; anche la pressione sull'angolo epato-renale provoca vivo dolore puntorio al disotto dell'arcata costale destra. La regione ipocondriaca destra è piuttosto prominente; alla palpazione, sotto l'arco costale si sente resistenza della parete che non permette d'approfondire la mano nell'ipocondrio. Quivi è suono ottuso alla percussione; tutto l'addome è meteorico e poco trattabile. Il settimo spazio intercostale sulla linea ascellare anteriore è il punto della maggiore ottusità e maggior dolore; quivi si pratica una puntura esplorativa che dà esito a pus. Seduta stante si passa all'operazione. Assistono il Capitano Direttore dott. Scarcella e Capitano dott. Marchisio. Narcosi morfo-cloroformica. Incisione della cute sul decorso dell'8<sup>a</sup> costola, lunga circa dieci cm. che arriva in avanti in corrispondenza dell'articolazione condrocostale; resezione di 6 cm. di costole disarticolandone l'estremità anteriore; incisione extrapleurica dei fasci del diaframma. All'apertura del peritoneo, il fegato si presenta libero; isolamento della cavità peritoneale con compresse di garza e qualche punto di sutura. Incisione del parenchima epatico col bisturi, che dà esito a circa mezzo litro di pus biancastro, cremoso. Drenaggio con un tubo di gomma. Decorso post-operatorio regolare. L'esame microscopico del pus mostra detriti amorfi, leucociti disfatti, globuli rossi. La ricerca dell'ameba è negativa. Seminato in brodo questo s'intorbida e alcuni preparati mostrano dei cocchi.

8 dicembre. Stato generale migliorato. Diarrea ostinata (quindici scariche muco-sanguinolenti). Con preparati a fresco non si riscontra l'ameba. Clisteri di ipecaquana. Dieta latte.

9-17 dicembre. Nelle medicature giornaliere esce abbondante quantità di pus che ha un aspetto di feccia di vino rosso. Con opportuni accorgimenti, nell'applicazione dei tubi di drenaggio, si rende chiara l'esistenza di due cavità ascessuali separate fra loro. Lavaggio di esse con infuso di ipepaquana. Clisteri di ipecaquana; la diarrea non mostra nessun miglioramento.

17-29 dicembre. Le funzioni intestinali sono molto migliorate. Il malato va ingrassando; la secrezione delle cavità ascessuali è diminuita e di aspetto biancastro tenue.

1-5 gennaio. Potendo disporre di fialette di emetina, se ne iniettano giornalmente 10 centigrammi nelle glutee.

8 gennaio. La diarrea è scomparsa; le feci sono normali; la secrezione della ferita è quasi scomparsa. Drenaggio con garza.

20 gennaio. Medicatura a piatto.

20 febbraio 1919. È completamente guarito. Durante l'ultimo mese ha avuto due ricadute di enterocolite, che furono trattate con iniezioni di emetina e durano pochi giorni.

1° marzo. Continua l'ottima salute è aumentato di 14 Kg. di peso.



Ora mi sia permesso qualche rilievo che i miei casi mi hanno consentito di fare:

Lo stato generale dei malati di ascesso epatico, si presenta con gravità diversa, certamente in dipendenza di molti fattori, fra cui, primo, lo stadio più o meno avanzato della malattia. Mentre ho operati alcuni sofferentissimi, con febbre elevata, dolori atroci, dispnea, polso filiforme, ho operato un malato (1° caso) che si è presentato a piedi all'ambulatorio, per ernia epigastrica.

La febbre elevata con brividi, il dolore alla spalla, l'itterizia, sono sintomi di poco conto (almeno nelle località dove la malattia ha carattere epidemico), sia quando esistono, che quando mancano; in quest'ultimo caso può essere che siano cessati al momento dell'esame. Ho sempre trovato il dolore provocato, comprimendo fra due mani la gabbia toracica in senso laterale o anteroposteriore. L'affezione enterocolitica a volte era guarita al momento della diagnosi; è sempre preesistita più o meno grave; si è spesso riacutizzata dopo l'operazione.

Il vero sintomo che ha molto valore è l'ingrandimento dell'organo; quando questo segno è unito con qualche altro, va sempre praticata una puntura esplorativa, perchè solo l'ago può fare una diagnosi sicura e non è pericoloso se adoperato colle dovute cautele.

La cura chirurgica deve seguire immediatamente alla diagnosi e possibilmente deve essere eseguita in un sol tempo, perchè la sola attesa di 48 ore tra il 1° ed il 2° tempo può far perdere il malato per le ragioni sopraesposte.

Contemporaneamente alla cura chirurgica ho usato l'ipecaquana o l'emetina in parecchi casi con enterocolite in atto. E questa cura, che si potrebbe dire mista, dovrebbe diventare una regola, allo scopo di accoppiare ai vantaggi della cura chirurgica, quelli, innegabili, della cura medica consistenti nel migliorare le condizioni dell'intestino e prevenire le recidive dell'ascesso. Allora la prognosi, a condizione che la diagnosi sia fatta per tempo, sono convinto, potrà molto migliorare.

Con questo mio modesto lavoro, da cui risultano 4 guarigioni su 7 operati, spero di aver raggiunto lo scopo prefissomi, che è stato quello di prospettare al medico cui sia affidata la vita di questi gravi malati, come il metodo della cura medica da sola sia basato, allo stato attuale delle nostre cognizioni su concetti teorici molto discutibili e non sia sanzionato da dati di fatto ineccepibili e sufficientemente numerosi; e come d'altra parte possa far perdere il tempo utile per la cura chirurgica che è, finora, la sovrana.

Rendo vive grazie al Direttore dell'Ospedale di Tobruk Capitano dott. Bertinetti, e al Direttore dell'Ospedale di Derna Capitano dott. Scarcella per il gentile aiuto prestatomi; così pure agli altri colleghi nominati, che mi hanno coadiuvato negli atti operativi.

---

### Risposta alle critiche del dott. Simoncelli " Sulla cura medica dell'ascesso epatico dissenterico „

Il dott. Simoncelli muove degli appunti:

1° alle mie concezioni teoriche anatomo-patologiche « tutte nuove » sull'ascesso epatico dissenterico;



2° ad una delle mie diagnosi cliniche, mentre dubita che l'esito favorevole degli altri due ascessi, possa essere attribuito alla cura praticata;

3° alla temerarietà del tentativo terapeutico, poichè « l'ascesso epatico è un imminente pericolo di vita per il malato ».

Poche parole di risposta.

L'anatomia patologica dell'ascesso epatico dissenterico è già così ben descritta da autori ormai antichi, che a me non è restato altro se non confermare i vecchi reperti e *valermene per spiegare il fatto indiscutibile dell'effetto terapeutico dell'emetina*. Chè, se, l'A. desidera delle notizie bibliografiche per accertarsi sulla vecchiaia di tali nozioni, che egli chiama « tutte nuove », non ha che da riscontrare la letteratura riportata nel mio lavoro, e quella più ampiamente svolta in un altro « *sui criteri di diagnosi e sulle indicazioni alla cura medica nell'ascesso epatico dissenterico* » (1). Egli vedrà che tutti gli autori concordemente negano all'epatite amebica i caratteri di un vero ascesso, negano al prodotto morboso le caratteristiche del pus.

L'A. mi rimprovera una grave inesattezza, egli dice: « l'ascesso epatico non è una gomma ». Sicuramente! L'epatite amebica e la gomma sifilitica, hanno delle *analogie* non sono una *identica entità morbosa*: poichè di rassomiglianza e non di identità io ho esplicitamente parlato, non ho creduto necessario mettere in luce quelle differenze, che ogni modesto cultore di patologia può ritrovare tra i due processi morbosi: rimangono fatti innegabili che l'epatite amebica è il prodotto di una affezione protozoaria, come lo è la gomma; che il prodotto morboso non è pus vero ma detrito e prodotto di necrosi e colliquazione come lo è nella gomma; infine, l'ascesso epatico dissenterico, come la gomma, è passibile di cura medica, ed io spero che anche di questo il dott. Simoncelli non tarderà a persuadersi.

Non seguo, per ragioni ovvie, la discussione critica delle mie diagnosi di ascesso epatico: mi pare superfluo discutere, lungi dal letto del malato, diagnosi differenziali del tipo della neuralgia intercostale, della pieloflebite, della periepatite: rilevo solo che tutti i dubbi sono sollevati per una ragione evidente: per il Simoncelli è incredibile la guarigione di un ascesso epatico dissenterico con la cura medica, quindi o le diagnosi sono errate, o l'esito favorevole deve avere una interpretazione differente. E la sua incredulità sarebbe giustificata se egli avesse tentato e il metodo nelle sue mani avesse fallito; nulla di tutto questo! « Sull'azione curativa dell'emetina sull'ascesso epatico già costituito, la stessa letteratura non fa cenno alcuno » egli afferma. « Il Simoncelli ha torto quando dice che la letteratura è muta sull'argomento; essa anzi parla chiaro e per bocca di Rogers, Rolleston, Dopter e Pauron afferma che « la cura *specifica* dell'ascesso è la cura chirurgica », perchè la cura medica è incapace di assicurare il riassorbimento del pus. Egli poteva dunque trovare facilmente degli illustri alleati contro di me e nel mio lavoro stesso io gliene offrivò il destro poichè in esso sono citati accuratamente tutti i più moderni pareri contrari alla cura medica: mi sono naturalmente guardato dal seguire il metodo che il S. predilige, quello di citare cioè autori che hanno scritto prima del 1912, quando l'azione dell'emetina

(1) *Polichinico*, Sez. Medica, fasc. 5, 1919.



sulle amebe era ancora sconosciuta. Contro tali affermazioni però io ho scritto che *l'ascenso epatico dissenterico può guarire con la sola cura medica, con le iniezioni cioè sottocutanee di emetina*. I fatti valgono più delle opinioni, e non mi pento di averne seguito gli insegnamenti, poichè in altri due casi già pubblicati (loc. cit.), posso avvalorare ancora questa felice affermazione: aggiungerò pure che in questi due ultimi casi, punture esplorative in serie hanno seguito passo per passo il riassorbirsi dell'ascenso, oltre che accertarne in maniera non sospetta la diagnosi; e credo che tale particolare eviterà al Simoncelli ulteriori divagazioni sulla neuralgia intercostale, sulla pieloflebite, ecc.

Non accenno nemmeno alla possibilità che gli ascessi curati si siano pututi riassorbire per sè: è voce concorde (Kauffmann, Sternberg, Kehr, Manson, Murchison, Rolleston, Kelsch e Kiener) che il riassorbimento è una rara eccezione, e mi si farà grazia di credere che io non avrò avuto la costante fortuna di incontrarmi in grossi ascessi costituiti che si sono riassorbiti per sè.

È vero che gli ascessi possono vuotarsi per vie naturali come per il colon e in altre cavità del corpo (pleura, pericardio, ecc.): ricordo però che tali avvenimenti possono sfuggire a chi non ha abitudine nell'osservazione dei malati e in ambienti diversi da quelli nei quali le osservazioni sono state compiute.

Ho detto che tutta la incredulità e la conseguente critica dell'A. non trovano giustificazione nemmeno su un tentativo, che possa contrastare alla mia modesta esperienza; l'autore si è guardato bene sia pure dal tentare una sola volta la terapia medica, ed ha preferito formarsi una statistica chirurgica col 50 % di mortalità: egli stima quasi un delitto tentare la cura medica, che ha il solo merito di presentarsi sotto la veste seducente della semplicità e della facilità: « si sa, egli dice, che l'ascenso epatico è un imminente pericolo di vita per il malato ».

Mi permetterò di correggere all'esperienza di 8 casi dell'A., a proposito dei pericoli legati all'ascenso epatico dissenterico, aggiungendo l'esperienza clinica di uomini come Murchison, Manson, Rolleston:

L'ascenso epatico tropicale può terminare con la morte o scavarsi una via di uscita in qualche direzione nello spazio di tre settimane a partire dalla apparizione dei sintomi; tuttavia la marcia della malattia è meno rapida di quella dell'ascenso pioemico, *molto spesso* esso persiste due tre ed anche sei mesi.... (Ch. Murchison). L'ascenso del fegato può compiere il suo decorso in tre settimane, ma in generale dura più mesi. Alcune volte può protrarsi per un anno e più (Manson). È difficile dire quando una epatite passi in suppurazione e di stimare esattamente la durata di un ascenso del fegato. Un ascenso può esaurire il suo decorso in tre settimane o se esso ha esito in fistola, specie in connessione col polmone, può durare parecchi mesi (Rolleston).

Se anche i fortunati tentativi da me pubblicati non dovessero bastare come incoraggiamento, l'autorità degli autori citati dovrebbe essere un garanzia sufficiente per giustificare *un tentativo terapeutico*, che solo di pochi giorni può ritardare quel trattamento chirurgico, di cui l'A. si mostra un impenitente sostenitore.

A tranquillizzare infine tutti i timori dell'A. citerò la statistica di Rouis riportata da Frerichs: su 162 casi letali le cause di morte sono riferite come segue:



gravità dell'affezione locale e concomitante dissenteria 125 casi, rottura dell'ascesso nella cavità peritoneale 12 casi, nella pleura 11, gangrena della parete ascessuale 3, peritonite 3, spandimento di pus epatico nel polmone 3, lacerazione di aderenze 2, polmonite 2, rottura nel pericardio 1. Il pericolo temuto, e per l'ordinaria durata degli ascessi e per il numero delle peritoniti, non è così grave da poter parlare di *imminente pericolo di vita*; forse il pericolo maggiore non è nella rottura nel peritoneo ma nella malattia in sè e nella dissenteria complicante.

Si tratta di rinunciare per un momento a qualche abitudine mentale, non giustificata da matura esperienza; con tale vittoria su se stessi si può essere molto utili agli infermi, ricordandosi che il supremo scopo della medicina si riassume nel bene del malato.

T. PONTANO.

### III.

## La malaria nell'ospedale militare « Mantegna », di Milano nell'anno 1918

per il prof. C. PEZZI, maggiore medico, dirigente.

(Continuazione e fine; vedi fasc. 5).

All'esame obbiettivo: individuo in condizioni generali piuttosto gravi con sensorio notevolmente depresso, temperatura 38.2 polso 95 abbastanza valido. Nulla all'apparato respiratorio, milza modicamente aumentata di volume, si palpa all'arco costale, non roseola. Diazo-reazione negativa, iodo-reazione positiva, abbondante velo d'albumina. Si pratica un'emocoltura in bile peptonata con glucosio che rimane sterile; l'esame microscopico del sangue rivela invece la presenza di scarse forme anulari esili del *plasmodium praecox* e una forma pigmentata di moltiplicazione. Trattandosi evidentemente di una terzana maligna con l'andamento febbrile delle subcontinua tifoidea si eseguono il giorno 24 e il giorno 25 delle iniezioni endovenose di chinino. La febbre non cede e all'esame del paziente si nota il giorno 26 un focolaio di bronco-polmonite al lobo inferiore destro; l'esame del sangue mostra ancora la presenza del *plasmodium praecox*. In quel periodo di tempo infieriva l'epidemia di influenza e gli ammalati affluivano all'ospedale. Indubbiamente la terzana maligna si complicava con un processo polmonare d'origine influenzale. Il 27, il 28 e il 29 si praticano ancora delle iniezioni endovenose di chinino; a un esame del sangue praticato il giorno 29 si constatano ancora gli anellini del *plasmodium praecox*. Le condizioni dell'infermo malgrado le cure più indicate si aggravano, il delirio si alterna con periodi di profondo assopimento, il polso diventa più frequente e più debole e l'ammalato muore il giorno 2 ottobre. La figura 4 riproduce la curva febbrile raccolta durante la malattia.



Nei due casi, per usare l'espressione del vecchio nosografismo, si trattava di febbri *proporzionate* (Torti) nel vero senso della parola e per queste è giusto, come osserva Ascoli, serbare « fedeltà al tradizionale e preciso linguaggio dei malariologi italiani ». Coesistevano, infatti, due infezioni le quali probabilmente agivano di conserva. In un caso alla *terzana benigna* si aggiunse una polmonite franca *adynamica*. Durante lo svolgersi del processo pneumonico non si esaminò il sangue e non possiamo quindi affermare se certe elevazioni termiche erano in rapporto con la schizogenesi dell'ematozoo. Nel secondo caso, invece, durante lo svolgersi del processo bronco-pneumonico influenzale il *plasmodium praecox* persisteva nel san-

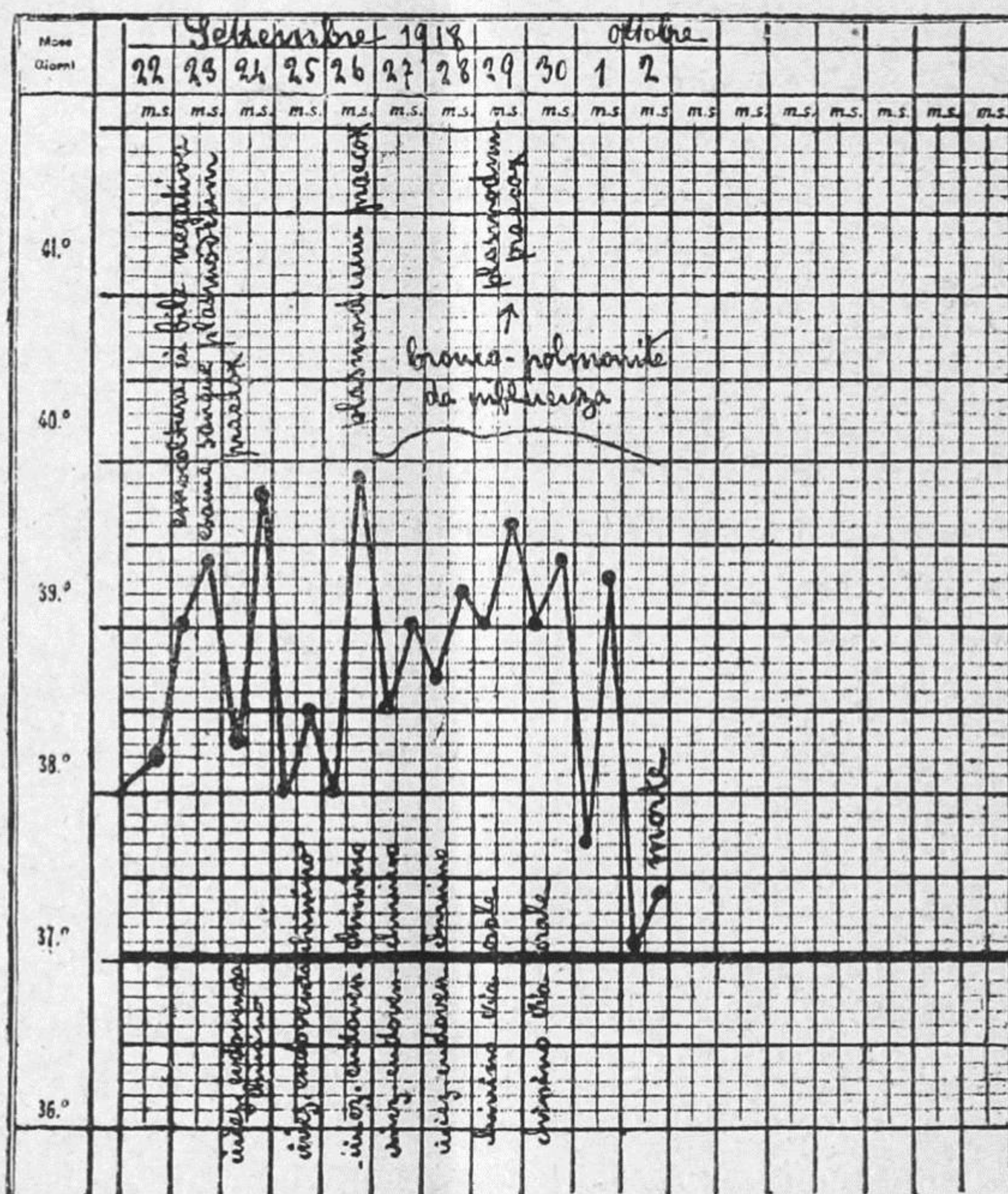


Fig. 4.

gue, le due infezioni erano dunque contemporaneamente in atto. E qui a proposito di *proporzionate* mi permetto una breve considerazione sulla *proporzionata tifoidea*. Già nel lavoro pubblicato l'anno scorso ho indicato come nell'anno 1917 su 276 casi d'infezione tifoide, di cui 138 da bacillo di Eberth, 142 da bacilli paratifici, mai mi fosse stato dato d'osservare la malaria in atto durante l'evoluzione di queste malattie. Una constatazione analoga ho potuto fare nel 1918 su 108 casi di tifo Eberth e 49 casi di paratifo diagnosticati batteriologicamente. La *proporzionata tifoidea* è quindi una eventualità molto rara e discutibile. Invece mi è occorso, come nell'anno precedente, di osservare la malaria in atto, durante la convalescenza.

Non mi dilungherò sui casi di *terzana maligna* guariti; alcuni furono gravi e in uno osservato in un ospedale delle vicinanze di Milano si ebbero delle complica-



zioni nervose, tremori, disartria, emiparesi destra, fenomeni fortunatamente transitori, la malaria essendo stata subito riconosciuta e subito curata.

ESAME DELLE URINE. — Per quanto riguarda la presenza dell'albumina durante la febbre non posso che confermare quanto ho scritto nella precedente pubblicazione. L'albumina non si riscontra quasi mai o solo in tracce durante l'accesso da *plasmodium vivax*. È più frequente e a volte abbondante specie nei casi gravi di malaria da *plasmodium praecox*.

L'iodo-reazione di Petzetakis è stata positiva nella grande maggioranza dei casi, sia durante l'accesso febbrile, sia immediatamente dopo. In generale però si mantenne positiva solo per brevissimo tempo, scomparendo nello spazio di 5-10 minuti, a differenza di quanto si osserva nel tifo dove si conserva a lungo spesso intensificandosi. In alcuni casi, pochi per vero dire, fu nettamente positiva e in un ammalato di terzana benigna doppia si mantenne intensamente positiva durante i tre giorni di febbre, declinando e scomparendo solo tre giorni dopo l'apiressia. In questo caso si osservò contemporaneamente una *diazo-reazione* intensa e fu pure positiva la reazione di Veiz-Moritz al permanganato di potassa.

TERAPIA. — Non ho certo la pretesa di esaminare qui tutta la complessa questione della terapia antimalarica. Il mio compito è molto più ristretto; desidero solo riassumere le impressioni terapeutiche ricevute durante la pratica di questi anni di guerra. Senza avere un culto intollerante, esclusivo per il chinino, esso deve però costituire la base fondamentale della cura nell'infezione palustre. L'arsenico sarà un ottimo succedaneo in certi periodi e nelle forme ad andamento lento dove è necessario ottenere un'azione tonica generale e provvedere intensamente al rinnovamento dei globuli rossi. In questi casi troverà la sua indicazione l'arsenico minerale unito al chinino come nella formola magistrale di Baccelli o in formole analoghe. In altri casi, e sono rari, in cui l'efficacia del chinino sembra scarsa o lenta si ricorrerà ai composti organici dell'arsenico, utilizzando esclusivamente i composti aromatici, gli *arsenobenzoli*. Ma all'inizio delle febbri malariche o nelle recidive specie nelle febbri preepidemiche, il chinino resta il rimedio sovrano, esclusivo. L'introduzione del chinino per via ipodermica dovrebbe essere in pratica limitata a casi eccezionalissimi anzi abolita per gli inconvenienti multipli che comporta e per l'inferiorità manifesta, a mio modo di vedere, sulla via orale e sulla via endovenosa. A parte il dolore che può essere evitato o attutito, basta la possibilità della produzione di un'escara, o di un ascesso a volte a lungo decorso, di una nevrite, basta la possibilità sia pure eccezionalissima di provocare il tetano per far escludere la via ipodermica tanto più se si tratta di curare dei malarici su vastissima scala. Non resta che la via orale o la via delle vene.

Ho l'assoluto convincimento che la via orale, quando il chinino venga realmente introdotto e sotto forma e in quantità appropriate, risulti nella grandissima maggioranza dei casi altrettanto efficace che la via endovenosa senza gli inconvenienti che quest'ultima può presentare. Sino a poco tempo fa le iniezioni endovenose di chinino erano riservate ai casi molti gravi, ma durante la guerra, per il dilagare della malaria fra le truppe combattenti, vennero consigliate da diversi autori in modo sistematico nell'intento di ottenere una sterilizzazione rapida dell'infezione palustre. Dalle mie osservazioni, da quelle comunicatemi da colleghi, da quelle



pubblicate da diversi autori ho ricavato la certezza che, non ostante delle iniezioni ripetute a lungo, il riapparire dell'accesso febbrile a un periodo più o meno inoltrato è stato un fatto quasi costante. Se in qualche raro caso di febbre malarica, colta forse al suo inizio, si ebbe l'impressione di un'azione sterilizzante, definitiva del chinino, nella grandissima maggioranza dei casi la malaria era di data più o meno antica. In queste condizioni solo il tempo può permettere al chinino e all'organismo di stanare l'ematozoo dai suoi nascondigli e di sopprimere a poco a poco le forme di resistenza uccidendo le nuove generazioni parassitarie che da queste provengono.

La cura chininica per bocca, sia dal punto di vista della rapidità nel troncare gli accessi di *terzana benigna* o *maligna*, sia nel preservare più o meno a lungo l'ammalato da ulteriori attacchi, ha presentato la stessa efficacia delle iniezioni endovenose senza gli inconvenienti di queste. Sarebbe un'esagerazione eccessiva il dire che tali inconvenienti si presentano con molta frequenza, ma nessuno può negare che non ve ne siano. Non alludo a quelli dovuti a un errore di tecnica; chi pratica le iniezioni endovenose deve saperli evitare, e mettersi nelle condizioni di eseguirle con la più scrupolosa asepsi. Non alludo a quegli inconvenienti banali per la loro frequenza e per la loro fugacità che insorgono subito dopo l'iniezione come il ronzio agli orecchi, la vertigine, il sapore amaro, la tosse o il senso di raspa nella gola e a volte un lieve deliquio. Si tratta di fenomeni che svaniscono nello spazio di qualche minuto. A volte, invece, indipendentemente dalla perizia dell'operatore, si producono nella zona iniettata delle flogosi locali del tessuto venoso e del tessuto perivasale. Tali nodosità costringono alla scelta di altre vene, durano abbastanza a lungo e si accompagnano a una certa dolenzia. Alcuni soggetti sembrano avere una speciale predisposizione per tali complicazioni. A volte poi, molto più raramente però, la flogosi non rimane circoscritta, si estende lungo un certo decorso delle vene del braccio, si ha una flebite con trombosi più diffusa. Per quanto la guarigione si ottenga con relativa prontezza, la complicazione non è senza molestia da parte dell'infermo e senza qualche preoccupazione da parte del medico.

Infine in tre casi mi è occorso di osservare immediatamente dopo l'iniezione endovenosa di chinino dei fenomeni gravi a carico dell'apparecchio cardio-vascolare, fenomeni di vero e proprio collasso. Cianosi più o meno intensa del viso e delle mucose, dispnea, ipotermia, polso piccolo, frequente, quasi impalpabile, spiccata diminuzione nell'intensità dei toni cardiaci.

In un caso si trattava di un infermo di malaria recidiva (*terzana mista*) in buone condizioni generali senza tare organiche apparenti, specie a carico del cuore. Proveniva da un altro ospedale dove durante alcune settimane aveva presentato degli accessi febbrili scarsamente influenzati dal chinino. Si iniettò la dose di 1 grammo di bicloridrato di chinino in 2 centimetri cubici di soluzione fisiologica (formola recentemente raccomandata in Italia da diversi autori). L'iniezione venne eseguita lentissimamente secondo le regole dell'arte. Subito dopo si ebbero fenomeni di collasso grave fortunatamente vinti da ripetute iniezioni di caffeina. Si somministrò in seguito il chinino per via orale, gli accessi furono rapidamente troncati e l'ammalato durante un mese circa di degenza non presentò più accessi di



sorta. In un secondo caso si trattava dell'ammalato di cui nelle linee precedenti ho già riassunto l'osservazione clinica. Proveniva da un altro ospedale dove era rimasto 9 giorni presentando il tipo febbrile della subcontinua tifoidea, la febbre durava da quindici giorni. Inviato al « Mantegna » per sospetto di tifo, date le gravi condizioni, si ricorse alle iniezioni endovenose di chinino. Nei primi due giorni si eseguirono due iniezioni nelle vene di 1 grammo di bicloridrato. Al terzo giorno le condizioni del paziente non migliorando anzi aggravandosi (stato subcomatoso) si praticò una terza iniezione endovenosa di 50 centigrammi di bicloridrato in 1 centimetro cubico d'acqua. Immediatamente si ebbero fenomeni di gravissimo collasso. A stento con caffeina e olio canforato, con senapismi e massaggi si vinse dopo circa un'ora la gravissima crisi cardio-vascolare. Ma se al momento si scongiurò l'esito letale, le condizioni generali e del cuore andarono rapidamente peggiorando e la morte sopravvenne nelle prime ore del mattino seguente. Non possiamo escludere che la morte sia stata in certo qual modo anticipata dalla frustata chininica sul cuore.

Il terzo caso è stato già da noi riportato in un precedente lavoro pubblicato su questo giornale. Si trattava di una terzana maligna pernicioso coi caratteri delle comitate atrabiliari di Torti, nella quale con la cura si ottenne l'apiressia, senza che però le condizioni del paziente migliorassero. L'assopimento era profondo, a un dato momento comparvero delle epistassi e delle emorragie gengivali, la temperatura bruscamente salì a 39. Si praticò una iniezione endovenosa di chinino alla dose di 50 centigrammi, preparata secondo la formola di Baccelli (1 parte di chinino su 10 di soluzione fisiologica). Subito dopo si ebbe la morte per azione tossica diretta sul cuore, l'alcaloide avendo probabilmente provocato una fibrillazione ventricolare irreparabile.

Le iniezioni endovenose di chinino si eseguono: con soluzioni concentrate (1 grammo di bicloridrato in 2 cmc. di acqua; 3 grammi di cloridrato basico, 3 grammi di uretano etilico in 5 cmc. di acqua, quest'ultima formola trovasi riprodotta nelle *norme per la cura e la bonifica dei malarici* distribuite dalla Direzione generale di Sanità militare); con soluzioni di media concentrazione (formola di Baccelli, 1 grammo di cloridrato in 10 cmc di soluzione fisiologica); con soluzioni fortemente diluite come quelle usate da alcuni autori francesi (0,90 di cloridrato in 500 cmc. di soluzione fisiologica).

Dall'esperienza fatta sono dell'avviso che le soluzioni concentrate di chinino debbano essere *totalmente abolite* nella pratica delle iniezioni endovenose. Non ho alcuna esperienza nell'uso delle soluzioni fortemente diluite, ritengo però che l'iniezione di 500 cmc. di liquido nelle vene non sia di facile attuazione nella pratica comune. D'altra parte se con un tal modo di procedere si vuole raggiungere anche lo scopo di aumentare la pressione sanguigna, di combattere l'adinamia, di attivare la diuresi, lo stesso scopo può essere raggiunto con mezzi più semplici e più innocui, con l'ipodermoclisi di soluzione fisiologica adrenalizzata.

Al posto delle soluzioni concentrate devono essere utilizzate le soluzioni di media concentrazione o seguendo la formola di Baccelli all'1.10 oppure una formola all'1.20. Adoprando soluzioni a questo titolo e non iniettando più di 50-60 centigrammi di chinino non mi è mai occorso di osservare inconvenienti di sorta; esse



sono state perfettamente tollerate. È bensì vero che nel caso di *terzana maligna* qui riportato e già pubblicato l'anno scorso, il chinino in tale quantità e in tale concentrazione ha provocato la morte. Ma si trattava di un caso eccezionalmente grave in cui si ricorse all'iniezione endovenosa come a un ultimo tentativo.

In ogni modo le iniezioni endovenose di chinino non devono entrare nella pratica comune, la loro azione non è più sterilizzante di quella del chinino preso per via orale. Esse devono riservarsi ai casi gravi e per casi gravi non intendo solo i casi diagnosticati molto tardivamente quando l'ammalato è già in uno stato subcomatoso o presenta profonde e irreparabili alterazioni della crasi sanguigna, ma i casi di *terzana maligna* diagnosticati precocemente e gravi per l'andamento continuo della temperatura. È in questi che si hanno dei risultati rapidi, che del resto si ottengono anche somministrando il chinino per via orale. Nelle perniciose comitate che per lo più si svolgono quando la malaria è stata misconosciuta e che presentano fatti di profonda intossicazione generale non mi è parso, dalla mia esperienza, che il chinino anche per via endovenosa, possa realizzare prodigi. Mi è sembrato anzi che il chinino, per la sua azione cardioplegica più intensa iniettato nelle vene, abbia, nei casi gravissimi, affrettato l'esito letale. Ed è appunto per ovviare agli inconvenienti che l'alcaloide, per tale via, può esercitare sul cuore che ritengo utile e prudente far precedere sistematicamente ad ogni iniezione endovenosa una iniezione sottocutanea di caffeina. In tal modo si possono evitare quei fenomeni di collasso che, nelle forme gravissime, l'adinamia cardio-vascolare può far prevedere e specialmente quelli che, sebbene rari, pur si osservano e che per l'impossibilità di rilevare una tara organica o funzionale, riescono imprevedibili procurando al medico la più sgradevole sorpresa.

\* \* \*

Con il cessare della guerra sarebbe un'illusione attendersi una diminuzione rapida dell'infezione palustre. Senza voler esagerare il pericolo è certo che il riversarsi di numerosi malarici nella vita civile, specie nelle campagne, farà sorgere nuovi casi di contagio anche in zone prima immuni dove il prossimo risveglio delle febbri preepidemiche d'importazione appresterà alle anofeli l'alimento necessario. Certo i provvedimenti profilattici che le autorità competenti vorranno mettere in opera avranno una grande importanza dal punto di vista generale, come misura preventiva. Ma dal punto di vista particolare, dinanzi all'individuo malarico in atto è l'opera isolata del medico quella che solo conta. Se nelle febbri palustri, caratteristiche per la loro periodicità e per la loro sintomatologia, l'errore non è scusabile, l'errore può avere invece una certa scusa nelle febbri a tipo subcontinuo da *plasmodium praecox*. La *terzana maligna* è in realtà *maligna* non solo di nome ma anche di fatto; essa miete più vite di quello che non si creda, e nella grandissima maggioranza dei casi solo perchè o la malattia non è riconosciuta e attribuita a un'altra causa (tifo, tubercolosi miliaria) o viene riconosciuta troppo tardi quando l'azione del chinino è oramai inefficace. Il medico attualmente dinnanzi a una febbre a tipo continuo dovrebbe automaticamente, da un punto di vista pratico pensar prima alla malaria, poi al tifo, e poi alla tubercolosi, pensar prima cioè a quella malattia che può trovare fra i farmaci il rimedio specifico. Egli do-



vrebbe poi essere in grado di far subito almeno la diagnosi di malaria, o esser messo in grado dagli uffici sanitari delle provincie e dei comuni di farla il più rapidamente possibile.

Si tratta di un problema facile a risolversi e di un interesse evidente.

#### BIBLIOGRAFIA.

- (1) PEZZI e POLTI. *La malaria nell'ospedale militare « Mantegna » di Milano nell'anno 1917.* « Il Policlinico », vol. XXV-M, 1918.
- (2) V. ASCOLI. *La malaria.* Unione tipografico-editrice, Torino, 1915.
- (3) GARIN. *Le traitement quininique du paludisme Macédoine aux armées et à l'intérieur.* « Paris médical », n. 44, 3 novembre 1917.

#### IV.

CLINICA OCULISTICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI SIENA  
diretta dal prof. A. BIETTI.

### Di un nuovo metodo di diagnosi differenziale tra pneumococco e streptococco <sup>(1)</sup>

Ricerche del dott. VITTORIANO CAVARA, assistente e libero docente.

Potrà forse sembrare ozioso a coloro che non si occupano in modo particolare di batteriologia che si parli di diagnosi differenziale tra pneumococco e streptococco, due germi che per la loro morfologia e per i loro caratteri culturali appaiono così differenti l'uno dall'altro. E così è in verità quando si abbia a che fare con forme tipiche dei due germi: la ben nota forma a lancetta, la disposizione a coppie, la presenza di capsula sono proprietà così evidenti e caratteristiche che permettono per lo più di fare la diagnosi di diplococco di Fränkel al semplice esame batterioscopico. Però non di rado si può trovare nei preparati a striscio il pneumococco in piccole catene o in forma di diplococchi rotondi od ovoidi, mentre la capsula non sempre è dimostrabile, e d'altro canto gli streptococchi mostrano talvolta una forma alquanto ovale dei loro elementi, che possono trovarsi uniti a coppie o in corte catenelle, per cui la diagnosi differenziale tra questi due germi può anche all'esame diretto di prodotti organici (sangue, essudato, ecc.) presentare in singoli casi qualche difficoltà, soprattutto se si tiene presente la possibilità, non rara ad es. nel caso di infiammazioni purulente del sacco lagrimale, di trovarsi dinanzi ad un'infezione mista.

Ma è specialmente nelle culture più che nei preparati a striscio che la diagnosi differenziale tra i due germi in questione può diventare delle più difficili. Se la maggior parte degli stipiti virulenti di pneumococco presentano anche nei mezzi culturali il caratteristico aspetto a coppie lanceolate e in circostanze favorevoli anche la capsula, gli stipiti avirulenti o quelli che per lungo tempo

(1) Le presenti ricerche, eseguite nel 1916, non hanno potuto, per diverse vicende, essere pubblicate che ora.



o in modo improprio vengono coltivati su terreni artificiali mostrano spesso notevoli deviazioni dai loro caratteri tipici: mancano di regola della capsula, gli elementi, non lanceolati, possono essere disposti in catene anche lunghissime (dove il nome di *streptococcus lanceolatus* dato al pneumococco [Gamaleja]), possono formare colonie opache e talora confluenti, crescere a temperatura ambiente e non venire disciolti dalla bile. In tali contingenze è chiaro che un differenziamento del pneumococco dallo streptococco può diventare estremamente difficile, non potendosi sovente avere alcun criterio differenziale dall'inoculazione nell'animale.

È perciò che si sono escogitati e proposti numerosi metodi per differenziare le due specie batteriche nelle culture, poichè è soltanto col mezzo delle culture che si può identificare in casi dubbi un dato germe. La questione di un'esatta diagnosi batteriologica non ha solo l'importanza di un problema scientifico, ma presenta anche un vivo interesse pratico, particolarmente nel nostro campo della patologia oculare, poichè essa investe tutta l'eziologia, la profilassi e la cura di una data affezione morbosa.

Seguendo i criteri di diagnosi differenziale di comune uso batteriologico, qualora si sia in presenza di un germe, pel quale vi è dubbio se si tratti di pneumococco o di streptococco, il metodo migliore per la diagnosi è la prova nell'animale. Quando si ottenga con esso la morte del topo bianco o del coniglio e si ritrovino nel sangue dei diplococchi a lancetta capsulati, si può asserire con certezza che si tratta di pneumococco.

Se invece lo stipite in esame è sprovvisto originariamente di virulenza o lo è divenuto in seguito, la diagnosi differenziale può presentare difficoltà insormontabili. Infatti non si conosce, se lo stipite è atipico o avirulento, nessun criterio decisivo in pro' dell'uno o dell'altro germe: ogni singolo carattere, ogni proprietà non è di per sè sicuramente differenziante; certo quando molti dati concorrono insieme, la diagnosi acquista una grande probabilità: tra questi quelli più importanti in favore del pneumococco sono la forma lanceolata degli elementi, la mancanza di sviluppo a temperatura ambiente, la dissoluzione nella bile. Quando questi dati risultano negativi, non si può però asserire senz'altro che si tratti di streptococco, dal momento che molti stipiti di pneumococco avirulenti non presentano alcuno dei caratteri sopracennati. Si capisce come in questi casi sia per lo più impossibile stabilire a quale specie batterica si debba ascrivere un determinato stipite. È per questa ragione che gli oftalmologi, che si sono occupati dei pneumococchi della congiuntiva, di fronte alle difficoltà, spesso insuperabili di una diagnosi batteriologica esatta, parlano, riferendosi ai cocci grampositivi della congiuntiva che crescono nelle culture a catene, di *streptococchi in senso lato*, volendo comprendere sotto questa denominazione tanto gli streptococchi veri che i pneumococchi (1).

---

(1) È certo che pneumococco e streptococco fanno parte di uno stesso gruppo naturale; mi pare però che meritino conferma le conclusioni di Rosenow, il quale sarebbe riuscito mediante artifici di tecnica a trasformare tipici streptococchi emolitici in pneumococchi capsulati e viceversa. Quanto all'enterococco, benchè alcuni batteriologi lo considerino come una specie a sè, esso viene generalmente ritenuto una varietà di streptococco (Lingelsheim).



I recenti studi sulla chemoterapia delle infezioni pneumococciche a mezzo dell'etilidrocupreina, studi cui io pure ho avuto occasione di portare qualche contributo, mi aveva fin dallo scorso anno fatto pensare che si potesse con questo alcaloide risolvere il problema dell'identificazione del pneumococco.

È noto come Morgenroth e la sua scuola abbiano trovato che si può con l'etilidrocupreina od *optochina* (un derivato della chinina) salvare i topi infettati con cultura di pneumococco, e come a questa efficace azione terapeutica in vivo corrisponda in vitro un elevato potere antibatterico. Ricerche fatte da me, da Schiemann e Ishiwara, da Tugendreich e Russo, da Izar e da altri hanno messo successivamente in evidenza che quest'azione si manifesta in modo elevato, all'infuori che sul micrococco di Bruce, esclusivamente sul pneumococco, mentre lo streptococco, per venire alla questione che ci interessa, è pochissimo influenzato dall'alcaloide. I saggi terapeutici fatti nel campo oftalmologico hanno pure dimostrato che l'azione curativa dell'*optochina* si spiega soltanto nelle infezioni oculari da pneumococco, tanto che qualcuno ha potuto asserire che un'ulcera infetta della cornea, se non cede all'*optochina*, non è di natura pneumococcica.

Di fronte a questi fatti, mi è parso che si potesse agevolmente sfruttare questa speciale proprietà dell'*optochina* per fare una sicura e netta distinzione tra pneumococco e streptococco.

Mentre io stavo attendendo nel nostro laboratorio alle ricerche che mi confermassero le argomentazioni teoriche, venni a cognizione di un lavoro di Rochs, pubblicato nel 3° fasc. del vol. 220 (1915) del *Virchows Archiv*, dove si consiglia appunto l'*optochina* come mezzo di differenziamento. Rochs propone il metodo seguente, fondato sulla constatazione che in 2 ore a 37° i pneumococchi vengono uccisi sicuramente da una soluzione dell'alcaloide all'1:100.000, mentre per lo streptococco occorre almeno una diluizione dell'1:500 o dell'1:1000.

Egli prepara dei tubi contenenti 2 cc. di una soluzione in brodo nelle concentrazioni sopraccennate di *optochina*, ciascuno dei quali viene infettato con 2 gocce di cultura dello stipite in esame e posto alla stufa per 2 ore: indi vengono prelevate da ogni tubo due gocce di liquido, che si trapiantano in siero-brodo; dopo 24-48 ore si controlla quali culture hanno avuto sviluppo.

Questo metodo fu sperimentato da Rochs in due stipiti isolati da infezioni generali a decorso cronico, pei quali vi era incertezza nella diagnosi. In entrambi i casi si trattava di un cocco crescente in lunghe catene, che colorava in verdastro l'agar-sangue, non emolizzante, avirulento, a reazione di Neufeld negativa. Nel 1° caso egli poté accertare che si trattava di pneumococco per una speciale sensibilità di uno dei molti topi inoculati, nel quale furono trovate nel sangue le tipiche coppie lanceolate: la diagnosi venne poi confermata dall'*optochina*. Nel 2° caso al contrario i mezzi diagnostici usuali fallirono: l'*optochin* reazione permise di fare la diagnosi di streptococco, che venne poi confermata, in quanto che egli poté ottenere con l'inoculazione di una grande quantità di germi la morte di un topo e riscontrare nell'essudato peritoneale delle catene di cocci rotondi privi di capsula. Rochs conclude che la reazione coll'*optochina* è decisiva per la diagnosi di pneumococco o di streptococco.



Sembrerebbe così definitivamente chiusa la questione della diagnosi differenziale e nulla più di una semplice conferma potrebbero portare le mie ricerche in questo campo: senonchè, avendomi esse condotto a conclusioni differenti da quelle di Rochs ed importanti, mi sembra, anche per la biologia del pneumococco, stimo conveniente riferirne in succinto i risultati.

Il quesito che mi sono proposto all'inizio delle mie ricerche, dato lo scopo prefissomi, è stato naturalmente quello di stabilire se tutti gli stipiti di pneumococco, nei limiti imposti dall'esperimento, vengano influenzati dall'optochina e se tutti gli stipiti di streptococco siano ad essa resistenti. In altri termini era necessario ricercare: 1°) *se questi germi presentano lo stesso comportamento, qualunque sia la loro morfologia, la loro virulenza, la loro origine*; 2°) *se uno stesso germe, portato a vivere in differenti condizioni di ambiente, non cambia il suo modo di reagire di fronte all'alcaloide*.

Mi sono attenuto a ricerche in vitro, perchè esse rappresentano un mezzo di indagine più semplice e più sicuro che non gli esperimenti in vivo: ho preferito determinare per ogni stipite la dose di optochina che ne impedisce lo sviluppo, anzichè la dose battericida per un dato tempo, perchè i risultati sono più costanti e il metodo è più pratico e più rapido, in quanto toglie di mezzo una cultura.

Preparata una soluzione madre di cloridrato di optochina, allestivo dei tubi di brodo o di brodo-siero contenenti una dose progressivamente decrescente dell'alcaloide: indi seminavo nei vari tubi il germe in esame, e dopo 24-48 ore di soggiorno al termostato ricercavo in quali di essi si era avuto sviluppo, controllando il reperto macroscopico della cultura con un esame microscopico. Naturalmente venivano allestiti anche gli opportuni controlli.

Con questo procedimento di tecnica avevo già rilevato in un mio studio precedente, a proposito di uno stipite di streptococco isolato da un ascesso palpebrale, che una soluzione in brodo all'1 per 5000 di optochina ne impediva lo sviluppo: analogamente Schiemann e Ishiwara hanno trovato come dose asettica per un loro stipite di streptococco una soluzione all'1 per 3000, Moore per 7 stipiti per lo più una soluzione all'1 per 10.000.

Dato lo scopo prefissomi, ho creduto opportuno estendere le indagini sul potere asettico dell'alcaloide ad altri stipiti di streptococco di diversa virulenza e di varia origine. Ho così studiato 11 stipiti, provenienti due da ascessi delle palpebre, quattro da flemmoni del sacco lagrimale, uno da un processo setticemico, due da infezioni flemmonose del braccio e del piede, uno da un'angina streptococcica, uno dalla cavità orale normale. Per tutti questi stipiti mi sono potuto assicurare che si trattava veramente di streptococchi non solo pei caratteri morfologici, culturali, per l'insolubilità nella bile e per lo sviluppo a temperatura ambiente, ma anche per i risultati dell'inoculazione nell'animale. Non mi sono servito di streptococchi sprovvisti di qualsiasi potere patogeno per l'impossibilità, più volte rilevata, di un'identificazione sicura.

Tralascio per brevità di riferire il risultato delle molteplici reazioni in vitro fatte per ogni singolo stipite. Dirò soltanto che nelle prove eseguite ho sempre osservato (tranne che in un caso) lo sviluppo dei germi nei tubi di cultura con-



tenenti l'1 per 10.000 di optochina, mentre sono rimasti costantemente sterili i tubi contenenti l'1 per 3000 di alcaloide; le soluzioni all'1 per 5000 per lo più rimasero sterili: soltanto tre stipiti crebbero dando luogo ad assai scarse culture. Queste esperienze confermano adunque quanto ebbi già a riscontrare per lo stipite di cui ho fatta parola, che cioè per lo streptococco la dose di optochina che ne impedisce lo sviluppo è, in brodo, una soluzione all'1 per 5000, solo in qualche caso all'1 per 3000.

Per quanto gli stipiti di streptococco studiati possedessero una assai varia virulenza, per qualcuno del tutto insignificante, non figurano tra essi, per le ragioni accennate, degli streptococchi assolutamente saprofiti. Ho voluto perciò ricercare se si modificava il comportamento degli stipiti oggetto delle precedenti ricerche col renderli avirulenti mediante culture protratte su substrati artificiali. È noto come gli streptococchi perdano rapidamente la virulenza tosto che crescano fuori del loro ambiente naturale, tanto che uno stipite ad elevato potere patogeno nei prodotti organici, può mostrarsi poco attivo perfino nella prima cultura (Macé, Marmoreck).

Ho coltivato a questo scopo quattro degli stipiti di streptococco adoperati su piastra d'agar per un tempo variabile fino a sei mesi: di tanto in tanto istituivo delle prove coll'optochina. D'altro canto ho seguito il loro comportamento in condizioni di aumentata virulenza per passaggi nell'organismo animale, come pure in condizioni particolarmente favorevoli di vita, come in terreni di cultura contenenti siero di sangue. I risultati ottenuti da queste ricerche mi hanno dimostrato che nelle diverse condizioni di vita lo streptococco non modifica sensibilmente il suo comportamento di fronte all'optochina, se si toglie il fatto che in mezzi contenenti siero per solito risente un po' meno dell'azione dell'alcaloide. Si può dunque ritenere che *in ogni caso i mezzi di cultura contenenti l'1 : 5000-1 : 3000 di optochina impediscono lo sviluppo dello streptococco.*

Un più vasto numero di ricerche ho praticato sul pneumococco, che più interessa, dato il suo polimorfismo e la sua grande variabilità nei substrati artificiali. Già lo scorso anno potei dimostrare, studiando tre stipiti di pneumococco tipici, che l'optochina in soluzione all'1 per 500.000 ne impedisce in brodo-siero lo sviluppo, ciò che è stato confermato recentemente dalle ricerche di Köhne. A risultati analoghi erano giunti anche Neufeld e Schiemann, che avevano fissato come dose asettica una soluzione all'1 per 300.000 e successivamente Schiemann e Ishiwara. Fa però d'uopo rilevare che in queste ricerche gli stipiti studiati erano quasi tutti tipici per morfologia, comportamento culturale e attività biochimica.

Per stabilire il valore di un mezzo diagnostico occorre tuttavia non trascurare anche gli stipiti atipici: in tal modo si è potuto dimostrare che la reazione di Neufeld non ha un valore assoluto.

Mi sono perciò dato cura di estendere le ricerche a numerosi stipiti di pneumococco di diversa provenienza, virulenti e saprofiti, tipici e atipici, a coppie e a catena. Essi vennero prelevati in numero di 37 dallo sputo di pneumonici, da un empiema, dalla cavità orale, dalla congiuntiva, dal margine palpebrale, da ulcere corneali, da panoftalmiti, da dacriocistiti purulente e flemmonose.



21 stipiti crescevano in mezzi liquidi in coppie frammiste con qualche breve catena di pochi elementi, 11 si sviluppavano in catenelle come lo streptococco, 2 avevano i caratteri dello *streptococcus mucosus* e tre formavano lunghe catene aggrovigliate. Per tutti questi stipiti mi assicurai che si trattava di veri pneumococchi sia per la forma o la presenza di capsula, sia per le reazioni biologiche, sia soprattutto per la prova nell'animale, che praticai sistematicamente quando si trattava di forme dubbie. Ho invece scartato parecchi stipiti avirulenti per i quali non mi riuscì una identificazione sicura.

Per 34 stipiti i risultati ottenuti (usando soluzioni di optochina in siero-brodo), sono stati i seguenti:

TABELLA I.  
*Dose asettica di optochina per 34 stipiti di pneumococco (1).*

Sol. d'optochina	2 stipiti	20 stipiti	9 stipiti	3 stipiti
1 : 100.000 . . . . .	0	0	0	0
1 : 300.000 . . . . .	0	0	0	+
1 : 500.000 . . . . .	0	0	+	+
1 : 700.000 . . . . .	0	+	+	+
1 : 1.000.000 . . . . .	+	+	+	+

Se in luogo del brodo-siero veniva impiegato il brodo semplice, i valori non subivano grandi modificazioni: la mancanza di sviluppo si osservava però di regola con dosi di alcaloide proporzionalmente minori.

Se si tiene conto delle differenze che entrano nei limiti di errore sperimentali, si troverà che per questi 34 stipiti i risultati sono stati molto concordanti e dimostrano che una diluizione all' 1 : 300.000-1 : 500.000 di optochina può ritenersi la dose asettica pel pneumococco nella quasi totalità dei casi. Anche lo *streptococcus mucosus* si comportò come il pneumococco, ciò che conferma le ricerche in vivo di Levy e chiude la questione della sua sistemazione batteriologica.

Un comportamento del tutto normale mostrarono invece gli altri tre stipiti di pneumococco, che io avevo prelevato l'uno dal margine palpebrale e gli altri due dalla congiuntiva normale.

Per questi stipiti, malgrado che fossero profondamente atipici (aspetto di cocci non lanceolati, alquanto ovoidi, privi di capsula, disposti in catene lunghissime di centinaia di elementi, crescita in mezzi liquidi senza intorbidamento e con abbondante deposito fioccoso, sviluppo sui mezzi solidi in colonie grigie, opache, reazione di Neufeld negativa), mi riuscì tuttavia di stabilire con sicurezza che si trattava realmente di pneumococchi: con due di essi infatti

(1) Il segno + indica la crescita del germe, il segno 0 significa che le culture sono rimaste sterili.



mediante inoculazioni di forti quantità di cultura nel peritoneo del topo bianco, potei provocarne la morte e ritrovare nel sangue dei diplococchi a lancetta; il terzo stipite non uccise gli animali inoculati; potei però accertarmi che si trattava effettivamente di pneumococco, iniettandolo nel vitreo del coniglio: enucleato l'occhio dopo 24 ore, potei vedere nell'essudato prodottosi, insieme a numerose coppie e corte catenelle non ben tipiche e a moltissimi germi disfatti e fagocitati, anche diploforme lanceolate e capsulate.

Questi stipiti si svilupparono già alla prima prova in brodo-siero contenente l'1:100.000 d'optochina, ch'era la massima concentrazione impiegata; poichè credetti ad un errore, fu ripetuto l'esperimento nella stessa guisa e collo stesso risultato. Usando allora concentrazioni più forti potei assicurarmi che l'uno di essi cresceva anche in una soluzione d'optochina in brodo o in brodo-siero all'1 per 5000, mentre rimanevano sterili i tubi all'1:3000; gli altri due stipiti vegetavano soltanto nelle provette contenenti l'1:10000 di alcaleide.

TABELLA II.

*Dose asettica di optochina per gli altri tre stipiti di pneumococco.*

Sol. d'optochina	stipite a	stipite b	stipite c
1:3000. . . . .	0	0	0
1:5000. . . . .	0	0	+
1:10000 . . . . .	+	+	+

I tre stipiti si comportavano adunque in vitro di fronte all'optochina come stipiti di streptococco.

L'interessante osservazione veniva così a dimostrare che *vi sono degli stipiti di pneumococco atipici, che presentano una naturale resistenza all'optochina*. Volli allora indagare se questo fatto costituiva un'eventuale proprietà di alcuni stipiti profondamente anormali o se invece anche gli stipiti normali, sensibili, potessero in determinate condizioni diventare optochinresistenti. Siccome gli stipiti sopra ricordati erano dei pneumococchi atipici e avirulenti, pensai che potessero divenire resistenti all'optochina degli stipiti normali di pneumococco che per lunga coltivazione su substrati artificiali, preferibilmente poco adatti alla loro vita, modificassero colla perdita della virulenza, come spesso accade, i loro caratteri morfologici, culturali e biochimici. Al contrario stipiti optochinresistenti, profondamente trasformati nella loro struttura, avrebbero forse potuto riacquistare il loro comportamento normale di fronte all'optochina riprendendo l'aspetto morfologico e le proprietà biologiche usuali col trovarsi a vivere in migliori condizioni d'ambiente. I fatti confermarono queste supposizioni.

Coltivai a questo scopo su piastre d'agar per lungo tempo otto stipiti tipici di pneumococco prelevati da ulcere corneali, da panoftalmiti, da dacriocistiti, dalla congiuntiva normale: tutti davano la reazione normale coll'optochina,



venivano disciolti dalla bile e uccidevano il topo bianco in un lasso variabile di tempo; quanto alla forma, si trattava in quattro casi di diplococco a coppie lanceolate e in quattro di diplococco disposto prevalentemente in catenelle.

Due stipiti di pneumococco, uno a catenelle e uno a coppie, andarono perduti nei trapianti, poichè le culture morirono senza che si potessero recuperare. Gli altri stipiti a coppie durante tutto il tempo d'osservazione non modificarono il loro comportamento verso l'optochina: essi formarono colonie più opache e più abbondanti su agar, assunsero talvolta (specie in brodo) la disposizione a catene, perdettero ogni virulenza, ma si mantennero costantemente sensibili all'optochina. Cogli altri stipiti a catenelle mi riuscì invece in due casi ad ottenere un cambiamento anche di quest'ultima proprietà: si trattava dei due stipiti tolti dalla congiuntiva normale.

Essi furono isolati contemporaneamente il 3 aprile 1916; per uno di essi la sensibilità all'optochina e i caratteri culturali si mantennero inalterati fino al 17 aprile: furono praticati in questo frattempo vari trapianti e quattro saggi, che diedero tutti un'optochinreazione positiva. Il 14 la prova di Neufeld divenne negativa e ciò malgrado la reazione all'optochina risultò ancora positiva. Il 17 le colonie su agar divennero più grandi e più opache, l'acqua di condensazione nei tubi a becco di flauto presentò un sedimento fioccoso, nei mezzi liquidi, che rimanevano pressochè limpidi, si formò un deposito soffice abbondante, costituito da lunghe catene di parecchi elementi piccoli, ovoidi. La prova di Neufeld risultò negativa, il germe crebbe in una soluzione di optochina all'1 per 10.000. Ulteriori trapianti e ulteriori prove eseguite in seguito per molto tempo dimostrarono che il germe conservava le nuove proprietà acquistate, che pertanto erano da considerare come stabili.

L'altro stipite si comportò in modo tipico fino al 28 aprile, nel qual giorno in seguito a trasformazioni morfologiche analoghe a quelle ora descritte, divenne optochinresistente. Anche questo stipite mantenne in seguito i suoi nuovi caratteri.

Risultava così dimostrata la prima parte del quesito propostomi; rimaneva ora la seconda parte, se cioè si potessero ricondurre alla norma degli stipiti optochinresistenti. Ricorsi per questo scopo a passaggi in animali sensibili, coniglio e topo bianco.

Trattandosi in questi casi di stipiti pochissimo virulenti, iniettavo delle forti quantità di cultura nel peritoneo di topi bianchi per produrne la morte: dal sangue del cuore facevo poi culture in brodo-siero, che mi servivano per ulteriori passaggi. Quando il topo non moriva, dopo 24-48 ore l'uccidevo e coltivavo il germe inoculato dall'essudato peritoneale: la cultura ottenuta mi serviva per un'altra inoculazione e così via, finchè lo stipite aveva acquistato la virulenza necessaria per produrre la morte dell'animale.

Con questa tecnica sperimentai su cinque stipiti di pneumococco optochinresistenti, e precisamente i due stipiti divenuti resistenti nelle culture, due stipiti dei tre riscontrati originariamente resistenti e un altro stipite coltivato da una congiuntiva normale.

Come risulta dal protocollo delle esperienze, non mi riuscì di fare assumere



a due dei cinque stipiti sperimentati, malgrado ripetuti passaggi nel topo bianco, un grado qualunque di virulenza: gli stipiti si conservarono avirulenti e mantennero inalterati i loro caratteri morfologici e culturali e la loro resistenza all'optochina. Si trattava in questi due casi di pneumococchi prelevati dal margine palpebrale e dalla congiuntiva, originariamente optochinresistenti. Altri due stipiti, che erano quelli divenuti resistenti in seguito a prolungata cultura su substrati artificiali, acquistarono tosto un certo grado di virulenza pel topo, tanto da provocarne la morte: tale virulenza però non si accrebbe nei successivi passaggi nell'animale e i germi conservarono per tutto il tempo di osservazione i nuovi caratteri acquisiti.

Per il quinto stipite, pure prelevato dalla congiuntiva, fu possibile invece al secondo passaggio nel topo bianco di ottenere una cultura tipica di pneumococco a coppie e piccole catenine, che si mostrò sensibile all'optochina, mentre appena isolato era ad essa resistente e a lunghe catene.

Resta dunque stabilito dal complesso delle ricerche eseguite:

1°) che *vi sono degli stipiti di pneumococco sicuramente optochinresistenti*, che si comportano in vitro di fronte all'alcaloide come gli streptococchi: nei casi riscontrati si trattava di stipiti avirulenti, profondamente modificati, che non presentavano più alcun carattere del pneumococco;

2°) che *uno stipite optochinresistente può riacquistare mediante passaggi negli animali sensibili il comportamento normale di fronte all'optochina*;

3°) che *pneumococchi tipici, sensibili all'optochina, possono, adattandosi alla vita sui substrati artificiali, diventare optochinresistenti*.

\*\*\*

I risultati di queste ricerche modificano le conclusioni di Gutmann e di Rosenthal e Stein fondate sullo studio di un piccolo numero di pneumococchi tipici e virulenti, le quali ammettevano un'eguaglianza di comportamento per tutti gli stipiti, come pure l'opinione di Rochs che la reazione all'optochina permetta in ogni caso di differenziare lo streptococco dal pneumococco. Un solo accenno all'esistenza di stipiti optochinresistenti trovo nella letteratura ed è fornito da Köhne (1). Nello studiare l'assuefazione dei pneumococchi all'optochina Köhne si trovò in presenza di uno stipite, preso dalla collezione del laboratorio, che cresceva anche in una soluzione dell'alcaloide all'1 per 3000: si trattava certamente di pneumococco in quanto veniva agglutinato da un siero antipneumococcico. Köhne non dà alcuna interpretazione di questo fatto: egli si limita ad esprimere il dubbio che lo stipite fosse stato prima in contatto con l'optochina, poichè non fu possibile avere alcun dato preciso sul germe e perchè da lungo tempo si era lavorato nel laboratorio con questa sostanza. È lecito anche supporre che si trattasse nel suo caso di uno stipite primitivamente optochinresistente.

---

(1) Anche Nachmann recentemente (Centralbl. f. Bakt. vol. LXXVII, p. 198), ha trovato stipiti di pneumococco optochinresistenti, che interpreta come forme di passaggio fra pneumococco e streptococco.



La dimostrazione dell'esistenza di razze di pneumococco optochinresistenti, oltre che per la questione di cui ci occupiamo, offre un vivo interesse anche dal lato pratico, specialmente per l'oftalmologo. Per quanto questo comportamento anormale sia stato messo in evidenza con prove in vitro, è verosimile che esso sussista anche in vivo, che cioè i pneumococchi dimostratisi resistenti nelle culture lo siano stati anche nell'ambiente (congiuntiva, margine palpebrale) da cui furono prelevati. Ciò si può arguire anche da alcune osservazioni del dottor Betti fatte in seguito alle mie ricerche, per le quali sembrerebbe che stipiti della congiuntiva crescenti a lunghe catene nei mezzi di coltura possano dimostrarsi refrattari al trattamento con pomata all'optochina e cedere invece all'ossido giallo di mercurio, come gli streptococchi. Forse coll'esistenza di stipiti resistenti si può spiegare l'insuccesso della terapia coll'optochina in qualche raro caso di ulcera corneale di natura pneumococcica, segnalato da me, da Uhthoff e da Goldschmidt.

Questi fatti ci interessano anche da un punto di vista più generale in quanto dimostrano che anche per l'optochina vigono le stesse norme che per le altre sostanze chemoterapiche. Rosenthal e Stein avevano concluso che le preparazioni canforate differiscono dall'optochina perchè, mentre vi sono stipiti di pneumococco più o meno resistenti all'azione della canfora, l'influenza dell'optochina non soffre eccezioni. Le mie ricerche dimostrano che in singoli casi si verifica anche per l'optochina ciò che è stato osservato per le altre sostanze chemoterapiche, specialmente in rapporto ai tripanosomi: è noto ad es. che lo stipite mal di Caderas del laboratorio di Ehrlich veniva facilmente influenzato dal trypanrot, mentre il mal di Caderas di Uhlenhut era ad esso resistente; Besnil e Brimont riferiscono che il loro stipite di nagana si dimostrò di fronte al tartaro emetico poco sensibile, mentre notevolmente influenzato veniva dallo stesso agente lo stipite nagana di Morgenroth e Rosenthal.

Un altro punto interessante da rilevare è il rapporto che presentano gli stipiti di pneumococco optochinresistenti col fenomeno della mutazione, che è da qualche tempo oggetto di intenso studio da parte dei batteriologi. Malgrado le ricerche di Massini, di Händel, di Kowalenko, di Neri e di altri non vi è ancora molto accordo sul significato della parola mutazione. I più distinguono i fenomeni di variazione da quelli di mutazione: i primi sono fatti transitori, che scompaiono con le circostanze che li hanno prodotti; la mutazione invece, meno frequente, è un cambiamento permanente, trasmissibile nelle generazioni ulteriori. Per lo più insorge bruscamente; quest'apparizione improvvisa non sarebbe tuttavia per molti (Dobell] ecc.), un requisito necessario. Essa può interessare la morfologia, l'aspetto delle colonie, le proprietà sierologiche e può estendersi anche ad un solo carattere, per es. all'attività cromogena. Si pensa che fenomeni di mutazione possano avvenire non solo sui mezzi di cultura, ma anche, e più rapidamente, nell'organismo animale: con ciò spiegano taluni come mai alcuni stipiti di un germe vengano agglutinati e altri no da uno stesso siero immune.

Se così si intende il fenomeno della mutazione, non v'è dubbio che gli stipiti



di pneumococco divenuti resistenti all'optochina non ne rappresentino un tipico esempio: dall'aspetto usuale del pneumococco si è passati bruscamente ad un'atipicità marcata nei caratteri morfologici, culturali e biologici (reazione della bile, optochinreazione), che si manteneva costante nelle culture successive; per alcuni stipiti inoltre si è potuto constatare la permanenza dei nuovi caratteri acquisiti anche dopo ripetuti passaggi nell'animale; per qualcuno invece l'inoculazione in animali recettivi ha potuto ricondurre, mediante nuovi fenomeni di mutazione, la forma modificata ad una forma normale.

Malgrado l'incostanza di comportamento del pneumococco, la reazione col l'optochina resta pur sempre di grande valore per la differenziazione del pneumococco dallo streptococco. Essa deve anzi ritenersi *il metodo di elezione nella diagnostica differenziale di questi due germi*, in quanto dà risultati superiori ai mezzi finora proposti: si ottengono infatti risultati positivi nella generalità dei casi e molte volte quando la prova in vivo fallisce e la reazione di Neufeld è incerta o negativa: ciò appare dal caso di Rochs e risulta dalle mie osservazioni di stipiti di pneumococco diventati resistenti, pei quali la reazione della bile era divenuta negativa quando restava ancora positiva quella dell'optochina.

Per questo motivo io non esito a proporre questo nuovo metodo di diagnosi differenziale colla tecnica semplicissima che qui riferisco: Si semina il germe da identificare in un tubo di brodo o di brodo-siero contenente l'1:50.000 d'optochina (la soluzione si farà facilmente preparando una soluzione madre all'1:5000), istituendo nello stesso tempo una cultura di controllo; dopo 24-48 ore di soggiorno in termostato si vedrà se si è avuta o no la crescita del germe innestato.

Va però tenuto presente che *la reazione non ha un valore assoluto*, ma, come molte altre reazioni biologiche, ha un valore decisivo soltanto quando risulti positiva, vale a dire si dovrà considerare come uno stipite sicuramente di pneumococco il germe che non cresce nel tubo contenente l'optochina; ma se la cultura si sarà sviluppata, non si potrà escludere che si abbia parimenti a che fare col pneumococco. In quest'ultimo caso non resta che l'inoculazione nel topo bianco, ricorrendo eventualmente all'iniezione peritoneale di una forte quantità di cultura per potere determinare una setticemia e la morte dell'animale e rintracciare i diplococchi tipici capsulati nel sangue. Spesso però, trattandosi in questi casi, a quanto pare, per lo più di stipiti avirulenti, la prova in vivo non servirà allo scopo: penso che possa allora essere consigliabile il procedimento da me seguito talvolta con profitto, di inoculare cioè il germe nel vitreo del coniglio e ricercare dopo 24 ore se si trovano nell'essudato formatosi delle forme lanceolate. Quando nemmeno questo artificio abbia condotto ad un risultato decisivo, sarà impossibile formulare una diagnosi sicura di pneumococco, poichè tutti gli altri mezzi finora noti riusciranno fallaci: si potrà fare in questi casi soltanto una diagnosi di probabilità.



## AUTORI CITATI.

- 1) BETTI. « Pathologica », sett. 1916.
- 2) BESNIL e BRIMONT. « Ann. de l'Inst. Pasteur », 1908, p. 856.
- 3) CAVARA. « Ann. d'ottalm. », 1915, fasc. 9, e « Klin. Monatsbl. f. Augenheilk », 1915, p. 601.
- 4) DOBELL. « Journ. of Genetics », 1912, p. 281.
- 5) GAMALEJA. « Ann. de l'Inst. Pasteur », 1888, p. 440.
- 6) GOLDSCHMIDT. « Münch. med. Woch. », 1914, n. 27.
- 7) GUTMANN. « Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exp. Ther. », XV, fasc. 6.
- 8) HAENDEL, in Lustig: *Malattie infettive dell'uomo e degli animali*, Vallardi, 1913.
- 9) KÖHNE. « Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exp. Ther. », 1914, p. 531.
- 10) KOWALENKO. « Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskr. », 1910, p. 112.
- 11) IZAR. « Pathologica », nov. 1913.
- 12) LEVY. « Virchow's Archiv. », 1907, CLXXXVII.
- 13) LINGELSHEIM. « Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskr. », 1892, p. 333, e in « KOLLE-WASSERMANN: *Handb. d. path. Mikrorg.* », vol. IV, Fischer, Jena, 1912.
- 14) MACÉ. *Traité pratique de bactériologie*, IV Ed., Paris, 1912.
- 15) MARMOREK. « Ann. de l'Inst. Pasteur », 1895, p. 593.
- 16) MASSINI, in Lustig: *Malattie infettive dell'uomo e degli animali*, Vallardi, 1913.
- 17) MOORE. « Journ. of exp. med. », 1915, XXII, p. 269.
- 18) MORGENROTH. « Berl. klin. Woch. », 1914, nn. 47 e 48.
- 19) MORGENROTH e ROSENTHAL. « Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskr. », 1911, LXVIII.
- 20) NEUFELD. « Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskr. », XXXIV, 1900 e XL, 1902.
- 21) NERI. « Igiene moderna », V, 1912.
- 22) NEUFELD e SCHIEMANN. « Centralbl. f. Bakt. », LVII, p. 14.
- 23) ROCHS. « Virchow's Arch. », CCXX, fasc. 3.
- 24) ROSENOW. « Centralbl. f. Bakt. », LXXIII, 1914, p. 284.
- 25) ROSENTHAL e STEIN. « Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exp. Ther. », XX, p. 572.
- 26) SCHIEMANN e ISHIWARA. « Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt. », 1914, fasc. 3.
- 27) TUGENDREICH e RUSSO. « Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exp. Ther. 1913, p. 156.
- 28) UHTHOFF. « Berl. klin. Woch. », 1914, n. 15.

---

Diritti di proprietà riservati. — L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.



# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

FONDATA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

## SOMMARIO:

- I. **G. Mingazzini e G. Fumarola.** — *Sulle paralisi dissociate dei nervi periferici consecutive a traumi di guerra.* — II. **G. Pellacani.** — *Le psiconevrosi motorie nei militari.* — III. **A. Mendicini.** — *A proposito del blefarospasmo tonico unilaterale.*

## I.

### Sulle paralisi dissociate dei nervi periferici consecutive a traumi di guerra

RICERCHE CLINICHE E SPERIMENTALI

dei Professori

G. MINGAZZINI

Ord. di Neuropatologia nella R. Univ. di Roma.

G. FUMAROLA

Lib. docente e Aiuto della Cattedra.

È merito di Stoffel di aver cercato di dimostrare che le fibre nervose, destinate a costituire le singole diramazioni, e distribuentesi poi a determinati muscoli o gruppi muscolari, non procedono nei tronchi di origine disordinatamente frammiste a quelle delle altre diramazioni, ma raccolte in fascetti bene isolati ed occupanti una sede costante nei tronchi stessi. Sul nervo mediano, d'un cadavere fresco, e in ogni operazione sul vivo, Stoffel ha potuto, ad esempio, constatare che, asportando il nevrilemma, il tronco del nervo si divideva in maniera da costituire come un ciuffo di fascetti nervosi.

Secondo questo autore il taglio trasversale del nervo mediano, alla parte media del braccio, si potrebbe dividere in 4 (rispettivamente in 5) aree, ognuna delle quali corrisponderebbe ai seguenti gruppi muscolari, e cioè (veggasi schema fig. 1):

- 1) per il piccolo e grande palmare e per i pronatori;
- 2) e 3) per il *flexor digit. comm. sublimis*;
- 4) per il *flexor digit. comm. profundus*;
- 5) per i muscoli dell'*eminencia thenar*.

Ciascun segmento ben determinato del tronco nervoso rappresenterebbe, quindi, la via motrice per un gruppo determinato di muscoli, i quali, in altri



termini, avrebbero una rappresentanza topografica nel taglio trasverso di un nervo.

A meglio studiare l'argomento Marie, Gosset e Meige si servirono dell'elettizzazione faradica diretta dei tronchi nervosi, nel corso di operazioni chirurgiche, per mettere in evidenza l'esistenza di zone differenziate sulla periferia dei nervi. A questo scopo essi fanno passare al disotto del nervo messo a nudo, e su una lunghezza di 6-8 cm., due bacchettine di vetro sterilizzate. Applicano quindi sulla porzione del nervo compresa fra queste due bacchettine l'elettrode sterilizzabile di Meige, e spostano successivamente le estremità di questi elettrodi su tutti i punti della periferia del nervo, evitando le pressioni.

Gli AA. eseguirono si fatte ricerche su ciascuno dei principali nervi degli arti: *mediano, ulnare, radiale, sciatico*, e riuscirono a *fare contrarre isolatamente tutti i muscoli che ne sono tributari*. Notarono che i fasci motori occupano nei tronchi nervosi un posto costante; per alcuni di essi, non per tutti, questa topografia fu potuta determinare con esattezza. I risultati cui gli AA. giunsero mediante le loro esperienze sono i seguenti:

*Nervus medianus*. — I due tronchi del mediano formano un V, il cui ramo esterno contiene le fibre dei mm. pronatori, mentre il ramo interno contiene quelle dei flessori del carpo e delle dita. Nel tronco comune del nervo esistono, secondo gli AA. quattro gruppi di fibre motrici ben distinte.

- 1) quelle dei muscoli pronatori (regione antero-esterna di esso);
- 2) quelle dei muscoli dell'*eminencia thenar* (regione posteriore);
- 3) quelle dei flessori del carpo (regione postero-interna);
- 4) quelle dei flessori delle dita (regione antero-interna) [schema — fig. 2].

*Nervus ulnaris*. — Gli AA. distinguono parecchi fasci nervosi rispettivamente destinati al *cubitalis ant.*, ai flessori del 4° e 5° dito, all'*adductor pollicis*, ai mm. dell'*eminencia ipothernar* ed agli interossei.

*Nervus radialis* — Vi si possono riconoscere secondo i detti AA. fasci differenziati ai seguenti muscoli:

- 1) agli estensori del carpo (regione interna del tronco nervoso);
- 2) agli estensori delle dita, agli estensori propri del pollice e dell'indice (regione postero-interna);
- 3) ai supinatori (regione esterna) [schema - fig. 14].

*Nervus ischiadicus*. — È costituito, secondo Marie, Gosset e Meige, dall'accollamento dei due nervi sciatico-popliteo interno ed esterno; il che si constata talvolta ad occhio nudo e anche con l'eccitazione elettrica del grande nervo sciatico, la quale permette, inoltre, di constatare la presenza di fasci nervosi distinti per i diversi muscoli dell'arto inferiore tributari di questo nervo (figg. 17 e 19).

Nello sciatico popliteo interno si possono fare contrarre isolatamente i seguenti muscoli:

- 1) il *triceps surae* (regione posteriore del nervo);
- 2) il *tibialis posticus* (regione antero-interna);
- 3) i *flexores digitorum pedis* (regione postero-interna);
- 4) il *flexor hallucis* e i mm. della regione posteriore della coscia (schema — fig. 38).



Nello sciatico popliteo esterno si possono fare contrarre isolatamente:

- 1) i muscoli peronieri (regione posteriore del nervo);
- 2) il *m. tibialis ant.*, gli estensori delle dita e quello dell'alluce [schema - fig. 34].

Maclaure, ripeté le esperienze dei detti autori, limitandosi soltanto all'*ischia-dicus*. Esplorando i tronchi nervosi con eccitatori sterilizzati, constatò che l'eccitazione della parte esterna del nervo popliteo est. faceva contrarre i mm. peronieri, e che l'eccitazione della parte interna dello stesso nervo faceva contrarre i mm. *extensores* (del piede) e il *m. tibialis ant.* Nel popliteo int. l'eccitazione della parte esterna faceva contrarre il *triceps surae*, e quella della parte interna i mm. *flexores digit. comm.* [schema - figg. 35 e 39].

Anche Putti si occupò della tecnica per identificare la funzione dei fascetti nervosi, allo scopo di eseguire le anastomosi dei nervi recisi, servendosi dell'eccitazione diretta sia elettrica, sia meccanica. Secondo lui la prima è preferibile, quantunque richiegga mezzi speciali e modalità di esecuzione alquanto delicate. Egli intanto, ha richiamato l'attenzione sul fatto che *non tutti i nervi rispondono in modo preciso e ben limitato alla stimolazione*, corrispondente alla (supposta) funzione dei singoli fascetti; alcuni, come il *radiale*, rispondono d'ordinario in modo massiccio o perdono il loro potere di conduzione degli stimoli elettrici di fronte a lesioni di non grave entità.

Le osservazioni di Fromont sembrano apportare una prova clinica a quanto era stato già constatato da P. Marie, mediante gli elettrodi sterilizzabili di Meige. In 11 casi di lesione dello sciatico egli notò la comparsa di disturbi della motilità a carico del gruppo muscolare antero-esterno della gamba; e precisamente, in 4 casi (con decorso del proiettile lungo la natica), 1 volta erano risparmiati i muscoli *tibialis ant.* e pedidio; 2 volte il pedidio e i peronieri; 1 volta era leso tutto il gruppo dei muscoli. Negli altri 7 casi (con decorso del proiettile lungo la coscia) 4 volte erano risparmiati il pedidio e i peronei; 3 volte risparmiato il solo pedidio.

In tutti questi casi, il decorso del proiettile, tracciato dalla situazione del forame di entrata e di uscita, e dalla posizione del soggetto nel momento della ferita, era nettamente tangenziale alla faccia postero-esterna (natica) o alla faccia posteriore (coscia) dello sciatico. La tangente era, presso a poco, parallela al nervo o perpendicolare, o più o meno obliqua. D'onde Fromont trae la conclusione che:

a) i proiettili interessanti il tronco dello sciatico in una direzione tangenziale alla sua faccia superficiale, producono sempre la stessa lesione, più o meno completa: paralisi totale o parziale del gruppo muscolare antero-esterno della gamba;

b) le fibre nervose destinate a questo gruppo (pedidio compreso) sono nel tronco nervoso ripartite sulla faccia postero-esterna lungo la natica, e sulla faccia posteriore lungo la coscia.

Dejerine e Mouzon dallo studio di due casi di paralisi traumatica (da proiettile) dissociata dell'*ulnaris* trassero la dimostrazione della topografia fascicolare del nervo. Nel 1° caso, eravi anatomicamente, interruzione del terzo interno del nervo, al disopra della doccia epitrocleare; clinicamente, prevalenza dei disturbi nel campo dei filetti sensitivi, cutanei, ossei ed articolari, dei muscoli dell'eminanza ipotenare e degli inte-



rossei degli ultimi spazi (*griffe cubitale*). Nel 2° caso, eravi anatomicamente compressione della faccia esterna del nervo al disopra della doccia epitrocleare; clinicamente, prevalenza della paralisi nel *cubitalis ant.*, nei [fasci int. del *flexor digit. prof.*, nell'*adductor pollicis* (*pas de griffe cubitale*).

Comparando, appunto, questi due casi, Dejerine e Mouzon, dedussero che nello spessore del n. cubitale la disposizione generale dei fascicoli (al braccio) sembra essere la seguente: *da dentro in fuori*: i rami sensitivi (dorsale e palmare) con i rami per i mm. dell'*eminentia ipothernar*; poi il *ramus profundus* del nervo, i rami per i muscoli degli ultimi spazi interossei si trovano in dentro, quelli per i muscoli dei primi spazi più in fuori, quelli per l'*adductor pollicis* più in fuori ancora; infine, sulla faccia esterna del nervo, i fascetti destinati al *cubitalis ant.* e al *flexor digit. profundus* (fasci interni) [schema - fig. 7].

Dejerine e Mouzon pur ammettendo che la grande maggioranza delle lesioni dei grossi tronchi nervosi degli arti, causate da proiettili di guerra danno luogo a sindromi dissociate, avvertono che non sempre è facile apprezzare gli elementi caratteristici della sindrome in parola. I segni di dissociazione (*indices de dissociation*) che secondo i detti AA. presentano il maggiore interesse pratico sono:

- 1) l'inuguaglianza dei disturbi paralitici;
- 2)       »       »       » della tonicità;
- 3)       »       »       » delle reazioni elettriche [R D completa di alcuni muscoli; R D parziale o semplice ipoeccitabilità di altri; conducibilità del nervo (al di sopra della lesione) conservata per alcuni muscoli, abolita per altri];

4) topografia della zona, dove i disturbi della sensibilità raggiungono la loro massima intensità.

Come causa delle paralisi dissociate Dejerine e Mouzon riscontrarono: semianelli fibrosi, interessanti una parte della circonferenza del nervo; briglie laterali determinanti una curvatura del nervo, con fenomeni di compressione limitati ai fascetti direttamente in contatto con la briglia fibrosa, e con fenomeni di irritazione di altri fascetti. Altre volte, calli, scheggie, o cicatrici sclerosanti che venendo a contatto soltanto col nervo, irritavano i fascicoli più vicini; sclerosi interstiziali che si estendevano solo ad una regione ristretta del suo spessore. Altre volte, infine, interruzioni parziali, con tutte le varietà del cheloide nervoso laterale o eccentrico.

Verga e Sala constatarono frequentemente sindromi dissociate a carico dell'*ischiadicus* (tronco e rami), e in due casi anche a carico del n. *ulnaris*. Tali sindromi trovarono sempre il loro riscontro nel reperto anatomico di interruzione parziale del tronco, constatato al tavolo anatomico, e controllato con l'eccitazione elettrica diretta.

Circa il tronco dell'*ischiadicus*, due volte ne constatarono la divisione precoce alla natica, e altre due volte la divisione era nettamente accennata dalla presenza di un rafe mediano. I detti AA. fecero giustamente osservare che in questi casi, il parlare, come fecero alcuni, di sindromi dissociate sembra evidentemente superfluo, trattandosi di tronchi già anatomicamente individualizzati. Negli altri casi, invece, il tronco si presentava unico, e senza alcun accenno a divisione, e



la lesione era nettamente limitata ad una porzione del tronco, quasi sempre alla metà laterale di esso, dando luogo a paralisi nel dominio del n. popliteo (esterno); e ciò anche quando la lesione era avvenuta molto in alto, a livello perfino dell'incisura ischiatica. In uno di questi casi il tronco era quasi totalmente reciso, e la continuità del nervo mantenuta solo per un esiguo fascio di fibre della porzione laterale: all'esame clinico si trovavano conservati lievissimi movimenti volontari dei muscoli peronei, che erano già ineccitabili alla corrente faradica e rispondevano con uguaglianza della formula alla corrente galvanica. In un altro caso ancora nel quale eravi paralisi nel dominio del n. popliteo esterno, la lesione era costituita da un piccolo tratto cicatriziale, nettamente localizzato alla porzione latero-dorsale del nervo, a livello della incisura ischiatica. In altri casi, infine, alla sindrome di interruzione completa delle fibre destinate al n. popliteo (esterno) erano associati sintomi di compressione o di irritazione delle fibre destinate all'interno.

Gamberini e Bonola, invece, credono che i fasci di fibre destinate al n. *peroneus* occupano, alla coscia, la parte posteriore del *truncus ischiadici*: ciò concordemente alle ricerche sperimentali di Marie e Meige.

Scarpini osservò, su 43 casi di lesione del tronco dello sciatico, che in 20 pur avendo la ferita interessato il nervo nella parte alta della coscia o della natica, la paralisi era limitata allo sciatico popliteo esterno. In 4, però, la paralisi si limitava allo sciatico popliteo interno.

Per quanto riguarda il n. *popliteus* (esterno) Verga e Sala constatarono che in un caso erano risparmiati soltanto i peronei; all'atto operativo, si trovò un cheloide cicatriziale che interrompeva parzialmente il tronco del n. *popliteus externus*, occupandone solo la faccia latero-dorsale, e alla eccitazione elettrica diretta del tronco, al disopra del cheloide, si aveva reazione solo a carico dei mm. peronei. In genere, secondo le ricerche di Verga e Sala, *le lesioni limitate alla metà laterale del tronco dell'ischiadicus, danno luogo quasi sempre a paralisi nel dominio del n. (ischiatco) popliteo esterno*. Rispettivamente, *nelle lesioni limitate alla faccia latero-dorsale del n. popliteo (esterno) restano risparmiati soltanto i muscoli peronei* [schema - fig. 18].

Per quanto concerne, infine, l'*ulnaris*, Verga e Sala constatarono che in un caso era possibile la funzione dei muscoli dell'*eminencia ipothernar*; al tavolo operatorio si trovò conservata la continuità dell'*ulnaris* solo per una piccolissima parte sulla faccia dorso-mediale. In un altro caso era conservata la funzione del muscolo cubitale anteriore: all'operazione, si vide che il moncone centrale del n. cubitale si continuava col periferico mediante un esile fascetto di fibre ben conservate lungo il margine mediale. Verga e Sala conclusero che, nei casi in cui è conservata la continuità dell'*ulnaris* per una piccolissima parte della sua faccia dorso-mediale, *restano risparmiati soltanto i mm. dell'eminencia ipothernar*. Nei casi in cui è conservata la continuità dell'*ulnaris*, *mediante un esile fascetto di fibre ben conservate lungo il margine mediale, restano conservati (sebbene molto limitati) soltanto i movimenti a carico del m. cubitalis ant.* (schema - fig. 8).

Accenniamo, ora, brevemente alle sindromi dissociate riscontrate da altri autori per lesioni alte (al braccio, alla coscia, alla gamba), interessanti il me-



*dianus*, l'*ulnaris*, il *radialis*, l'*ischiadicus* e i suoi rami. Occorre, però, notare che di questi casi non conoscevamo nè la sede precisa, nè la direzione delle ferite: non ci è stato, quindi, possibile ricostruire gli schemi relativi. Si è trovato, cioè:

nel *n. medianus*:

- |                                |   |   |
|--------------------------------|---|---|
| a) risparmiati. .              | { | il <i>flexor carpi radialis</i> (Nonne, Borchhardt);  |
|                                |   | il <i>pronator teres</i> (Borchhardt);  |
|                                |   | i mm. dell' <i>eminentia thenar</i> , o l' <i>opponens pollicis</i> (Bruns).                    |
| b) paralizzati isolatamente. . | { | il fascio del <i>flexor digitorum comm. profundus</i> destinato all'indice (Nonne, Spielmeyer); |
|                                |   | il <i>flexor longus</i> e l' <i>opponens pollicis</i> (Spielmeyer);                             |
|                                |   | i mm. dell' <i>eminentia thenar</i> (Nonne).  |

nel *n. ulnaris*:

- |                                |                                      |  |
|--------------------------------|--------------------------------------|--|
| a) risparmiato. .              | — l' <i>abductor digiti minimi</i> . |  |
| b) paralizzati isolatamente. . | {                                    |  |
|                                |                                      | gli interossei e il <i>flexor carpi ulnaris</i> (integrità dei mm. lombricali e di quelli dell' <i>eminentia ipothenar</i> ) [Spielmeyer]; |
|                                |                                      | il <i>flexor carpi ulnaris</i> e i mm. dell' <i>eminentia ipothenar</i> (risparmiati gl'interossei) [Nonne];                               |
|                                | {                                    | gli interossei (Bruns).  |

nel *n. radialis*:

- |                                |   |   |
|--------------------------------|---|---|
| a) risparmiati. .              | { | il <i>supinator longus</i> e i mm. del pollice innervati dal radiale (Bernhardt); |
|                                |   | il <i>supinator longus</i> e l' <i>abductor pollicis long.</i> (Nonne);           |
|                                |   | i mm. <i>extensores carpi</i> (Bruns);  |
|                                |   | l' <i>extensor pr. indicis</i> (Schlosser).                                       |
| b) paralizzati isolatamente. . | { | gli <i>extensores digitorum manus</i> (Reznicek);                                 |
|                                |   | il <i>triceps brachii</i> (Nonne);  |
|                                |   | l' <i>extensor indicis</i> (Nonne);   |
|                                |   | i mm. del pollice innervati dal radiale (Nonne).                                  |

nel *n. ischiadicus*:

- |                                |   |  |
|--------------------------------|---|--|
| paralizzati isolatamente . . . | { | i mm. innervati dal <i>tibialis</i> , con disturbi della sensibilità nel territorio del <i>peroneus</i> (Lewandowski); |
|                                |   | i mm. innervati dal <i>peroneus</i> (Nonne) e cioè:  |
|                                |   | l' <i>extensor digit. long.</i> (in un caso);  |
|                                |   | il <i>tibialis anticus</i> (in due casi);  |
|                                |   | l' <i>ext. hallucis. long.</i> (in tre casi).  |



nel *n. peroneus* :

paralizzati isolatamente . . .	{	il m. <i>tibialis anticus</i> e l' <i>ext. digit. comm.</i> (Mann, Picqué, Rosseau-Langwelt);
		l' <i>ext. hall. long.</i> e l' <i>ext. digit. comm. brevis</i> (Kramer, Maas);
		il m. <i>tibialis anticus</i> (Nonne);
		i mm. peronieri (Nonne, Reichmann);
		l' <i>ext. digit. communis.</i> (Nonne);
		l' <i>ext. hallucis long.</i> (Spielmeyer).

nel *n. tibialis* :

paralizzati isolatamente . . .	{	il m. soleo;
		i mm. interossei;
		il m. <i>flexor dig. comm. brevis</i> (Saenger, Kramer, Nonne, Marburg).

Anche noi abbiamo creduto opportuno di studiare l'argomento, essendosi offerta l'occasione di osservare 232 soldati che avevano presentato, in seguito a lesione dei tronchi nervosi periferici, per traumi di guerra (proiettili), 28 sindromi di paralisi dissociate, così ripartite :

- a) n. 17 a carico del *n. ischiadicus* ;
- b) » 3 » » *peroneus comm.*;
- c) » 4 » » *ulnaris* ;
- d) » 3 » » *medianus* ;
- e) » 1 » » *radialis*.

Per metterci al sicuro da ogni critica ci siamo basati, nello stabilire la dissociazione della sindrome in parola, soltanto sul comportamento del nervo e dei muscoli agli stimoli faradici e galvanici. Non abbiamo, cioè, creduto opportuno di fondare il nostro giudizio soltanto sui disturbi della motilità nè su quelli della sensibilità, perchè il loro valore obbiettivo è molto meno sicuro. Sono note, difatti, le frequenti associazioni fra sindromi organiche e funzionali, e le modificazioni volontarie che soggetti, per lo meno esageratori, sogliono apportare ai disordini di moto e di senso.

Nelle nostre ricerche abbiamo tenuto conto delle sagge riflessioni che Dejerine e Mouzon fanno, quando avvertono di non interpretare come un segno di dissociazione fascicolare di un tronco nervoso l'integrità dei rami che nascono al disopra della lesione, o la lesione isolata di alcuni dei suoi rami terminali o collaterali. In ogni caso, inoltre, abbiamo cercato di determinare esattamente l'altezza della lesione giudicandola dalla sede degli orifizî cutanei del proiettile, e il decorso di questo desumendolo dalla posizione che aveva l'arto nel momento della ferita.

Trascriviamo, ora, sinotticamente, i dati clinici più importanti riferentisi ai nostri pazienti.



N.	Nome	Sede e direzione della ferita	Nervi lesi	Muscoli lesi	Esame elettrodiagnostico	Osservazioni
1	C... Gio. Batta	Ferita trasfossa della co- scia sinistra: forame di en- trata, al 4° superiore della faccia int.; forame di uscita, alla faccia postero-est., 4 dita trasverse al di sotto del g. trocantere.	<i>Ischiadicus s.</i>	Quelli della regio- ne post. della gamba e i piccoli mm. del piede sinistro (l' <i>ext.</i> <i>dig. communis brevis</i> escluso).	R. D. completa del <i>n. tibialis</i> e dei mm. da questo innervati.	
2	G... Antonio	Ferita trasfossa della co- scia destra: forame di en- trata alla regione trocan- terica, forame di uscita, al centro della natica.	<i>Ischiadicus d.</i>	Quelli della regio- ne antero-esterna della gamba destra e l' <i>ext. dig. comm.</i> <i>brevis</i> .	R. D. completa del <i>n. peroneus</i> <i>comm.</i> e dei mm. da questo inner- vati.	
3	M... Alberto	Ferita trasfossa della co- scia sinistra: forame di en- trata, al 3° medio della fac- cia antero-esterna, forame di uscita al 3° medio della regione posteriore.	<i>Ischiadicus s.</i>	Quelli della regio- ne post. della gamba e i piccoli mm. del piede sinistro (l' <i>ext.</i> <i>dig. communis brev.</i> escluso).	R. D. completa del <i>n. tibialis</i> e dei mm. da questo innervati. A carico del <i>n. peroneus comm.</i> e dei mm. relativi, semplici e lievi alte- razioni quantitative (in meno).	
4	R... Adolfo	Ferita trasfossa della co- scia destra: forame di en- trata, alla regione antero esterna, tre dita trasverse al di sotto della piega ingui- nale; forame di uscita, nel punto di mezzo della piega glutea.	<i>Ischiadicus d.</i>	Quelli della regio- ne post. della gamba e i piccoli mm. del piede destro (l' <i>ext.</i> <i>dig. communis</i> esclu- so).	R. D. completa del <i>n. tibialis post-</i> <i>icus</i> e dei muscoli da questo in- nervati. A carico del <i>n. peroneus comm.</i> e dei mm. relativi, semplici e lievi alterazioni quantitative (in meno).	
5	F... Pietro	Ferita trasfossa della co- scia destra: forame di en- trata al 3° superiore della faccia est.; forame di uscita sulla faccia interna allo	<i>Ischiadicus d.</i>	Quelli della regio- ne antero-esterna della gamba destra e l' <i>ext. dig. comm.</i> <i>brevis</i> .	R. D. completa del <i>n. peroneus</i> <i>comm.</i> e dei muscoli da questo inner- vati. Lieve ipoeccitabilità faradica e galvanica del <i>n. tibialis</i> e, in grado maggiore, anche dei gastrocnemi e degli interossei dorsali (del piede).	



6	Del C... Mario	Ferita trasfossa della co- scia sinistra: forame di en- trata in corrispondenza del triangolo di Scarpa; forame di uscita nel mezzo della regione glutea.	<i>Ischiadicus s.</i>	<i>Ext. dig. comm.</i> <i>long.</i> <i>Ext. dig. comm.</i> <i>brevis.</i> <i>Ext. hall. longus.</i>	Eccitando il <i>n. peroneus comm.</i> sia con la faradica che con la galva- nica, si ha soltanto l'abduzione del piede. <i>Extensores dig. comm. long et</i> <i>brev.</i> , <i>ext hallucis longus</i> inecceitabili alla corr. faradica, ipoecceitabili alla galvanica, CoCKa=CoCAn, contraz. pigre. Semplice e lieve ipoecceitabilità (faradica e galvanica) del <i>m. tibialis</i> <i>ant.</i> e dei <i>mm. peronieri</i> ; come pure del <i>n. tibialis</i> , dei <i>mm. gemelli</i> e degli interossei dorsali.
7	L... Augusto	Ferita trasfossa della co- scia destra: forame di en- trata al 3° superiore della faccia postero-interna; fo- rame di uscita, al 3° medio della faccia postero-esterna.	<i>Ischiadicus d.</i>	Quelli della regio- ne antero-esterna della gamba destra e l' <i>ext. dig. comm.</i> <i>brevis.</i>	R. D. del <i>n. peroneo comm.</i> e di tutti i muscoli da questo innervati. Semplice ipoecceitabilità, faradica e galvanica, del <i>n. tibiale</i> e dei ga- strocnemi.
8	P... Enrico	Ferita trasfossa della co- scia destra: forame di en- trata alla regione interna, 4 dita trasverse al di sopra del condilo femorale; fo- rame di uscita alla regione posteriore, in corrispon- denza dell'unione del 3° inf. col 3° medio.	<i>Ischiadicus d.</i>	Quelli della regione antero-esterna della gamba destra, l' <i>ext.</i> <i>dig. comm. brevis</i> e, in grado minore, gli interossei dorsali, l' <i>abductor poll. et dig.</i> <i>minimi.</i>	R. D. completa del <i>n. peroneo</i> e dei muscoli da questo innervati. Lieve ipoecceitabilità del <i>n. tibialis</i> e dei gastrocnemi; ipoecceitabilità maggiore degli interossei dorsali, del- l' <i>abductor pollicis et dig. minimi.</i>
9	L... Nicola	Ferita trasfossa della co- scia sinistra: forame di en- trata al 3° superiore della regione postero-esterna; fo- rame di uscita, al 3° infe- riore della regione antero- interna.	<i>Ischiadicus s.</i>	Quelli della regio- ne antero-esterna della gamba destra e l' <i>ext. dig. comm.</i> <i>brevis.</i>	R. D. completa del <i>n. peroneus</i> <i>comm.</i> e di tutti i <i>mm.</i> da questo innervati. Semplice ipoecceitabilità del <i>biceps</i> <i>femoris</i> , del <i>n. tibialis</i> , dei gemelli e degli interossei dorsali.



N.	Nome	Sede e direzione della ferita	Nervi lesi	Muscoli lesi	Esame elettrodiagnostico	Osservazioni
10	Del N... Luigi	Ferita trasfossa della coscia destra: forame di entrata, nel mezzo della plica glutea; forame di uscita nel punto di unione del 3° superiore col 3° medio della regione antero-esterna della coscia.	<i>Ischiadicus d.</i>	Quelli della regione posteriore della gamba e i piccoli muscoli del piede destro ( <i>l'ext. dig. comm. brev.</i> escluso).	R. D. completa dello sciatico pliteo interno e di tutti i muscoli da questo innervati. Nessun disturbo, nemmeno quantitativo, nel territorio del <i>n. peroneus communis</i> . Semplice ipoeccitabilità dei mm. semi-membranoso e semitendinoso.	Grave ed esclusiva lesione del <i>n. tibialis</i> .
11	S... Albino	Ferita trasfossa della coscia destra: forame di entrata, in vicinanza della sinfisi pubica; forame di uscita due dita trasverse all'esterno del punto di mezzo della natica.	<i>Ischiadicus d.</i>	Quelli della regione antero-esterna della gamba destra e <i>l'extensor dig. communis brev.</i>	R. D. completa del <i>n. peroneus comm.</i> e di tutti i muscoli da questo innervati. Lievissima ipoeccitabilità, faradica e galvanica, dello sciatico pliteo interno, dei gastrocnemi e del <i>biceps femoris</i> .	Grave ed esclusiva lesione del <i>n. peroneus communis</i> .
12	F. Leonardo	Ferita trasfossa della coscia sin.: forame di entrata nella regione anteriore, al 3° superiore; forame di uscita, alla regione posteriore, tre dita trasverse al di sotto della piega glutea, sulla linea mediana.	<i>Ischiadicus s.</i>	Quelli della regione antero-esterna della gamba sinistra e <i>l'ext. dig. comm. brev.</i>	R. D. parziale del <i>n. peroneus comm.</i> e di tutti i mm. da questo innervati. Semplice ipoeccitabilità faradica e galvanica del <i>n. tibialis</i> , dei gastrocnemi e del <i>biceps</i> .	
13	B... Filippo	Ferita trasfossa della natica sinistra: forame di entrata nella regione glutea; forame di uscita in prossimità della sinfisi pubica.	<i>Ischiadicus s.</i>	Quelli della regione antero-esterna della gamba sinistra e sopra tutto <i>l'ext. dig. communis brev.</i>	R. D. parziale del <i>n. peroneus comm.</i> e dei muscoli della regione antero-est. della gamba. <i>l'ext. dig. comm. brevis</i> risponde soltanto a forti stimoli (galvanici) anodici. Nulla di notevole a carico del <i>n. tibialis</i> e dei muscoli da questo innervati.	



15	P... Bernardino	Ferita trasfossa della coscia destra: forame di entrata al 3° medio della superficie interna; forame di uscita al 3° inferiore della superficie anteriore.	Ischiadicus d.	Quelli della regione e antero - esterna della gamba destra e l'ext. dig. comm. brev.	R. D. completa del n. peroneus communis e dei muscoli da questo innervati. Lieve e semplice ipoeccitabilità, galvanica e faradica, del n. tibialis e dei gastrocnemi.	A carico del n. tibialis, tipica sindrome causalgica.
16	G... Nazzeno	Ferita trasfossa della coscia sinistra al 3° medio: forame di entrata alla regione anteriore, forame di uscita alla regione posteriore.	Ischiadicus s.	In grado maggiore: quelli della regione antero-esterna della gamba sin. e i muscoli del piede. In grado minore: quelli del polpaccio.	Eccitando l'ischiadicus, sia con la faradica che con la galvanica, rispondono soltanto i mm. della regione posteriore della gamba. R. D. completa del n. peroneus comm. e dei mm. da questo innervati. Gastrocnemi ipoeccitabili, sia con la faradica che con la galvanica, CoCKa = CoCAn, contrazioni pigre. Interossei dorsali, abductor dig. minimi et hallucis, eccitabili debolmente soltanto con forti correnti anodiche.	

R. D. completa dello sciatico popliteo interno e dei muscoli da questo innervati. Semplice e lieve ipoeccitabilità faradica e galvanica del n. peroneus comm., del m. ext. dig. comm. long., del tibialis ant., del peroneus long. et brevis.

Ext. hall. longus ed ext. dig. communis brevis ineccitabili alla faradica, fortemente ipoeccitabili alla galvanica, contrazioni pigre CoCKa = CoCAn. — Ipoeccitabilità accentuata, faradica e galvanica, del semimembranoso e del semitendinoso, contrazioni pigre e tendenza all'uguaglianza della formula; semplice e lieve ipoeccitabilità del biceps.

Quelli della regione posteriore della gamba destra, l'ext. hallucis long., i piccoli muscoli del piede, compreso l'ext. dig. comm. brev.

Ischiadicus d.

1. Orto trasfossa della natica destra: forame di entrata tre di a trasverse al di sopra del punto di mezzo della plica glutea; forame di uscita, in vicinanza della regione trocanterica.



N.	Nome	Sede e direzione della ferita	Nervi lesi	Muscoli lesi	Esame elettrodiagnostico	Osservazioni
17	S... Ferruccio	Ferita trasfossa della coscia sinistra: forame di entrata, alla parte media della plica della natica; forame di uscita, alla parte media della regione posteriore della coscia.	<i>Ischiadicus s.</i>	Quelli della regione posteriore della gamba e i piccoli muscoli del piede sin., l' <i>ext. dig. communis brevis</i> compreso. Inoltre: <i>ext. dig. comm. long.</i> ; <i>ext. hall. long.</i> ; <i>peroneus long. et brevis.</i>	R. D. completa del <i>n. tibialis</i> e di tutti i mm. da questo innervati. <i>Ext. dig. comm. long. et brevis, ext. hall. long., peroneus long. et brevis,</i> fortemente ipoeccitabili alla faradica e alla galvanica, CoCKa = CoCAn, contrazioni pigre. Semplice e lieve ipoeccitabilità del <i>tibialis ant.</i>	
18	T... Michele	Ferita trasfossa della gamba sinistra: forame di entrata alla regione antero-esterna, due dita trasverse dal margine inferiore della rotula; forame di uscita alla parte media del polpaccio.	<i>Peroneus superfic. s.</i>	<i>Ext. hall. long.</i> <i>Ext. dig. comm. brevis.</i>	Eccitando il <i>n. peroneus comm.</i> sia con la faradica che con la galvanica, non si ottiene mai la estensione dell'alluce. <i>Ext. hall. longus ed ext. dig. comm. brev.,</i> inecitabili alla faradica, fortemente ipoeccitabili alla galvanica, CoCKa = CoCAn, contrazioni pigre. Semplice e lieve ipoeccitabilità, faradica e galvanica, del <i>tibialis ant. dell'ext. dig. comm. longus, del peroneus long. et brevis.</i>	Eccitando, sia con la faradica che con la galvanica, il <i>n. peroneus comm.</i> non si provoca la estensione dell'alluce. <i>Ext. hall. long.</i> inecitabile alla faradica; fortemente ipoeccitabile alla galvanica (non residua che una lieve contrazione anodica). Spiccata ipoeccitabilità, faradica e galvanica, dell' <i>ext. dig. comm. brev.</i> CoCKa = CoCAn, contrazioni pigre.
19	Z... Giovanni	Ferita trasfossa della gamba sinistra: forame di entrata alla regione antero-esterna, in prossimità della rotula; forame di uscita, 4 dita trasverse al di sotto della piega del ginocchio.	<i>Peroneus communis s.</i>	<i>Ext. hall. long.</i> <i>Ext. dig. comm. brevis.</i>		



20	C... Umberto	Ferita trasfossa della gamba sinistra: forame di entrata al 3° superiore della faccia antero-est; forame di uscita nel punto di unione tra il 3° superiore e il 3° medio della faccia post-interna.	<i>Peroneus communis</i> s.	<i>Ext. hall. long.</i> <i>Ext. dig. comm. brevis.</i>	<p>Eccitando, sia con la faradica che con la galvanica, il <i>n. peroneus comm.</i> non si provoca la estensione dell'al-luce.</p> <p><i>Ext. hall. long., ext. dig. comm. brevis</i>, inecitabili alla faradica, forte-mente ipoeccitabili alla galvanica, CoCKa = CoCAn, c. pigre.</p> <p><i>Ext. dig. comm. long., tibialis ant., peroneus long. et brevis</i> semplice-mente ipoeccitabili.</p>
21	B... Edoardo	Ferita trasfossa dell'arto superiore sinistro: forame di entrata alla regione in-terna del braccio, imme-diamente al di sopra del condilo omerale; forame di uscita alla regione antero-interna dell'avambraccio, a due dita trasverse dalla piega del gomito.	<i>Ulnaris</i> s.	<i>Abductor dig. min.</i> <i>Flexor brevis</i> » <i>Opponens</i> » » 4° interosseo dor-sale.	<p><i>N. ulnaris</i>, lievemente ipoeccita-bile alla faradica e alla galvanica.</p> <p><i>Mm. dell'eminencia ipothernar</i> e 4° interosseo dorsale, fortemente ipoec-citabili alla faradica e alla galvanica: CoCKa = CoCAn, contraz. pigre.</p> <p>Lieve e semplice ipoeccitabilità degli altri interossei dorsali e del-l'<i>adductor pollicis</i>.</p>
22	C... Antonio	Ferita trasfossa dell'a-vambraccio sinistro: fora-me di entrata, alla regione postero-interna, a due dita trasverse dall' <i>olecranon</i> ; forame di uscita, alla regio-ne anteriore dell'antibrac-cio tre dita al di sotto della piega del gomito.	<i>Ulnaris</i> s.	<i>Adductor pollicis.</i>	<p><i>Adductor pollicis</i> inecitabile alla faradica, fortemente ipoeccitabile alla galvanica:</p> <p>CoCKa &lt; CoCAn, c. pigre.</p> <p>Semplice e lieve ipoeccitabilità dei due primi interossei dorsali.</p> <p>Eccitando il <i>n. ulnaris</i>, sia con la faradica che con la galvanica, manca quasi del tutto l'adduzione del pol-lice.</p>
23	F... Antonio	Ferita trasfossa dell'a-vambraccio sinistro; fora-me d'entrata al 3° superio-re della regione postero-in-terna, tre dita trasverse al disotto dell'apice dell'ole-crano; forame di uscita alla regione antero-interna del-l'antibraccio, due dita tra-sversedalla piega del gomito.	<i>Ulnaris</i> s.	<i>Abductor dig. min.</i> <i>Flexor brev.</i> » » <i>Opponens</i> » » 4° e 3° interosseo dor-sale.	<p><i>N. ulnaris</i> di sin., ipoeccitabile alla faradica e alla galvanica. <i>Mm. del- l'eminencia ipothernar</i>, 4° e 3° inte-rosseo dorsale, fortemente ipoeccita-bili alla faradica e alla galvanica: CoCKa &lt; CoCAn, contrazioni pigre.</p> <p>Lieve e semplice ipoeccitabilità de-gli altri interossei dorsali della mano e dell'<i>adductor pollicis</i>.</p>



N.	Nome	Sede e direzione della ferita	Nervi lesi	Muscoli lesi	Esame elettrodiagnostico	Osservazioni
24	M... Nicola	Ferita trasfossa del braccio destro: forame d'entrata, alla regione posteriore, 3° superiore; forame d'uscita, al 3° medio della regione interna.	<i>Ulnaris d.</i>	<i>Abductor dig. min.</i> <i>Flexor brevis.</i> <i>Opponens.</i> <i>Interossei dorsali.</i> <i>Adductor pollicis.</i>	Eccitando, sia con la faradica che con la galvanica, il <i>n. ulnaris</i> , subito al disopra della doccia olecranea, si ha una rapida flessione ulnare della mano, mentre le dita restano immobili; eccitandolo alla regione ant. del polso, nessuna risposta. Spenta ogni eccitabilità faradica dei <i>mm. abductor, flexor brevis, opponens dig. minimi</i> , come pure degl'interossei dorsali e dell' <i>adductor pollicis</i> : spiccata ipoeccitabilità galvanica di questi stessi muscoli, CoCKa = CoCAn, contrazioni pigre. Bene eccitabili il <i>flexor carp. ulnaris</i> e il fascio int. del <i>flexor dig. profundus</i> .	
25	F... Domenico	Ferita trasfossa dell'avambraccio sinistro, al 4° superiore: forame d'entrata, alla regione anteriore; forame di uscita, al margine postero-interno (con decorso leggermente obliquo).	<i>Ulnaris s.</i>	<i>Abductor dig. min.</i> <i>Flexor brev.</i> » » <i>Opponens</i> » » Tutti gli interossei dorsali. <i>Adductor pollicis.</i>	Eccitando <i>l'ulnaris</i> , subito al di sopra della doccia olecranea, sia con la faradica che con la galvanica, si ha una rapida flessione ulnare della mano e flessione delle tre falangi del 4° e 5° dito: i muscoli della mano tacciono. Semplice ipoeccitabilità, faradica e galvanica del <i>flexor carpi ulnaris</i> ; gli interossei dorsali, l' <i>adductor pollicis</i> ed i <i>mm. ipotenari</i> sono ineccitabili alla faradica, fortemente ipoeccitabili alla galvanica, contrazioni pigrissime, inversione della formula.	
26	P... Antonio	Ferita trasfossa dell'arto superiore destro: forame d'entrata, alla regione po-	<i>Medianus d.</i>	<i>Opponens pollicis.</i> <i>Abductor pollicis brevis.</i>	<i>Medianus</i> , bene eccitabile alla piega del gomito, sia con la faradica che con la galvanica; del tutto	



27	G... Antonio	<p>steriore del gomito, tre dita trasverse al disopra dell'apice dell'olecrano; forame di uscita, alla regione antero-interna dell'avambraccio, a due dita trasverse dalla piega del gomito.</p> <p>Ferita trasfossa del braccio destro: forame d'entrata, alla faccia esterna del 3° medio del braccio, forame di uscita, al 3° medio del solco bicipitale interno.</p>	<p><i>Medianus d.</i></p>	<p><i>Flexor pollicis brevis.</i></p> <p><i>Opponens pollicis.</i> <i>Abductor pollicis brevis.</i> <i>Flexor pollicis brevis.</i> <i>Flexor dig. comm. subl.</i></p>	<p>ineccitabile alla regione anteriore del polso. <i>Mm. thenari</i> completamente ineccitabili alla faradica, fortemente ipoeccitabili alla galvanica, <math>CoCKa &lt; CoCAn</math>, c. pigre.</p> <p><i>Mm. emin. thenaris</i>, completamente ineccitabili alla faradica, fortemente ipoeccitabili alla galvanica, <math>CoCKa &lt; CoCAn</math>; contraz. pigre. <i>Flexor dig. comm. subl.</i> ipoeccitabile sia alla faradica che alla galvanica, <math>CoCKa = CoCAn</math>, contraz. pigre.</p> <p><i>Medianus</i>, bene eccitabile alla piega del gomito, sia con la faradica che con la galvanica; del tutto ineccitabile alla regione ant. del polso.</p>
28	A... Severo	<p>Ferita trasfossa dell'arto superiore destro: forame di entrata, alla regione esterna del braccio, due dita trasverse al di sopra della piega del gomito; forame di uscita, alla regione antero-interna dell'avambraccio, in corrispondenza della piega del gomito.</p>	<p><i>Medianus d.</i></p>	<p><i>Opponens pollicis.</i> <i>Abductor pollicis brevis.</i> <i>Flexor pollicis brevis.</i></p>	<p>Spiccata ipoeccitabilità faradica e galvanica dei <i>mm. thenari</i>: <math>CoCKa = CoCAn</math>, c. pigre.. Notevole ipoeccitabilità del <i>medianus</i> alla piega del gomito.</p>
29	F... Domenico	<p>Ferita trasfossa del braccio sinistro al 4° superiore: forame di entrata, alla regione anteriore; forame di uscita, al margine posteriore interno (con decorso leggermente obbliquo).</p>	<p><i>Medianus s.</i></p>	<p><i>Flexor dig. comm. superf. et prof. (fascio est.).</i> <i>Flexor pollicis long.</i> <i>Opponens pollicis.</i> <i>Abductor pollicis brevis.</i> <i>Flexor pollicis brevis.</i></p>	<p>Stimolando il <i>medianus</i>, sia con la faradica che con la galvanica, si ha una rapida flessione della mano con pronazione dell'avambraccio. Inoltre ipoeccitabilità, faradica e galvanica, del <i>m. flexor radialis carpi e del m. pronator teres</i>; il <i>flexor dig. comm. subl. (et prof.)</i>, il <i>flexor pollicis long. et brevis</i>, l'<i>opponens e l'abductor pollicis brevis</i> sono ineccitabili alla faradica, fortemente ipoeccitabili alla galvanica e rispondono con contraz. pigre, inoltre <math>CoCKa = CoCAn</math>.</p>



N.	Nome	Sede e direzione della ferita	Nervi lesi	Muscoli lesi	Esame elettrodiagnostico	Osservazioni
30	R... Cesare	Ferita trasfossa del braccio destro; forame d'entrata, alla faccia esterna, del 4° inferiore; forame di uscita, alla regione posteriore del gomito, subito al di sopra dell'olecrano.	<i>Radialis d.</i>	<i>Ext. dig. communis, ext. dig. minimi.</i>	Eccitando il <i>n. radialis</i> , sia con la faradica che con la galvanica, si ha l'estensione della mano, con quella delle prime falangi delle ultime 4 dita. Bene eccitabile l' <i>ext. indicis propr.</i> ; del tutto inecceitabili, sia con la faradica che con la galvanica, l' <i>ext. dig. minimi</i> ; lieve residuo di contrazione anodica (c. pigra) del <i>m. ext. dig. comm.</i>	
31	M... Marsiglio	Ferita trasfossa della coscia sinistra: forame di entrata, alla faccia interna, in prossimità dello scroto; forame di uscita, nella regione ischio-trocanterica.	<i>Ischiadicus s. (n. peroneus comm. et tibialis).</i>	Tutti quelli della gamba e del piede sin., e, in grado minore, anche il <i>biceps femoris</i> .	R. D. completa del <i>n. peroneus comm.</i> , del <i>n. tibialis</i> e di tutti i mm. della gamba e del piede. R. D. parziale del <i>biceps femoris</i> ; semplice e lieve ipoecceitabilità del <i>m. semimembranoso</i> e del <i>m. semitendinoso</i> .	Operazione (prof. Alessandri): sezione incompleta dello sciatico sin. (parte esterna).
32	M... Attilio	Ferita trasfossa della natica sinistra: forame di entrata dietro il g. trocantere; forame di uscita, in corrispondenza della spina iliaca posteriore superiore di destra.	<i>Ischiadicus s. (n. peroneus comm. et tibialis).</i>	Tutti quelli della gamba e del piede sinistro.	R. D. completa del <i>n. peroneus comm.</i> , del <i>n. tibialis</i> e di tutti i mm. della gamba e del piede. Semplice ipoecceitabilità faradica e galvanica del <i>m. biceps femoris</i> .	Operazione (prof. Alessandri): nessuna lesione apparente dello sciatico sin., ma soltanto lievi aderenze cicatriziali.
33	C... Augusto	Ferita trasfossa della natica sinistra: forame di entrata, alla regione trocanterica; forame di uscita, in prossimità della regione trocanterica.	<i>Ischiadicus s. (n. peroneus comm. et tibialis).</i>	Tutti quelli della gamba e del piede sin., e, in grado discreto, anche quelli della regione posteriore della coscia.	R. D. completa del <i>n. peroneus comm.</i> , del <i>n. tibialis</i> e dei mm. relativi da essi innervati. R. D. parziale dei mm. <i>semimembranosus</i> e <i>semitendinosus</i> .	Operazione (prof. Muzi): sezione della metà posteriore e dei due terzi esterni del <i>truncus n. ischiadici sin.</i>



34	S... Cesare	Ferite multiple, da scneg- gie di granata, alla spalla, al braccio e all'avambrac- cio destro: non è stato possibile determinare i ri- spettivi forami di entrata e di uscita dei proiettili.	<i>Medianus d.</i>	<i>Flexor aghi.comm.</i> <i>superf. et prof. (fa-</i> <i>scio esterno).</i> <i>Flexor pollicis long.</i> <i>Opponens pollicis.</i> <i>Abductor pollicis</i> <i>brevis.</i> <i>Flexor pollicis bre-</i> <i>vis.</i>	Stimolando il <i>medianus</i> , alla re- gione ant. del gomito, sia con la faradica che con la galvanica, si ha una lieve flessione della mano e delle seconde falangi delle ultime quat- tro dita; nessuna risposta eccitan- dolo alla regione ant. del polso. Eccitando con la faradica i mm. dell'avambraccio e della mano, in- nervati dal <i>n. medianus</i> , nessuna risposta; questi stessi muscoli rispon- dono invece, a forti correnti galva- niche, con contrazioni pigre e con inversione della formula.	Operazione (prof. Nicolet- ti): sezione completa del nervo (media- no).
----	-------------	---	--------------------	--	--	--



Riassumendo: nelle lesioni traumatiche del *truncus n. ischiadici*, abbiamo constatato 17 volte su 66 casi, la sindrome della paralisi dissociata, e cioè:

1°) in 3 casi la lesione aveva sede alla *radice della coscia*, con la seguente direzione:

a) pressochè trasversale, dalla regione trocanterica al centro della natica (paralisi dei mm. innervati dal *peroneus comm.* Oss. II); dalla natica, tre dita trasverse al disopra del punto di mezzo della plica glutea, alla regione trocanterica (paralisi dei mm. innervati dal *tibialis* e di una parte di quelli innervati dal *peroneus comm.* Oss. XIV).

b) antero-posteriore, dalla regione antero-esterna della coscia, al punto di mezzo della plica glutea (paralisi dei mm. innervati dal n. *tibialis*, Oss. IV); dalla regione antero-interna della coscia al centro della regione glutea (paralisi dei mm. innervati dal n. *peroneus comm.* Oss. VI); dalla regione posta in vicinanza della sinfisi pubica, al lato esterno della natica (paralisi dei mm. innervati dal n. *peroneus comm.* Oss. XI).

c) postero-anteriore, dalla regione glutea, in prossimità della sinfisi pubica (paralisi dei mm. innervati dal n. *peroneus comm.* Oss. XIII).

d) dall'alto al basso, dal punto di mezzo della plica glutea, alla regione antero-esterna della coscia (paralisi dei mm. innervati dal *tibialis*, Oss. X); dal punto di mezzo della plica glutea, alla parte media della regione posteriore della coscia (paralisi dei mm. innervati dal *tibialis*, e di una parte di quelli innervati dal *peroneus comm.* Oss. XVII).

2°) in 5 casi la ferita aveva sede al *terzo superiore della coscia*, con la seguente direzione:

a) dall'alto al basso, e dalla faccia interna alla postero-esterna (paralisi dei mm. innervati dal *tibialis*, Oss. I); dalla faccia postero-interna alla postero-esterna (paralisi dei mm. innervati dal n. *peroneus comm.* Oss. VII); dalla faccia postero-esterna alla antero-interna (paralisi dei mm. innervati dal n. *peroneus comm.* Oss. IX).

b) trasversale, dall'esterno all'interno (paralisi dei mm. innervati dal n. *peroneus comm.* Oss. V).

c) antero-posteriore (paralisi dei mm. innervati dal n. *peroneus comm.* Oss. XII).

3°) in 4 casi la ferita aveva sede al *terzo medio della coscia*, con la seguente direzione:

a) dall'alto al basso, e dalla regione interna all'anteriore (paralisi dei mm. innervati dal n. *peroneus comm.* Oss. XV).

b) antero-posteriore, direttamente (paralisi dei mm. innervati dal *peroneus comm.* e di una parte di quelli innervati dal *tibialis*, Oss. XVI); dalla regione antero-esterna alla posteriore (paralisi dei mm. innervati dal *tibialis*, Oss. III); dalla regione interna alla posteriore (paralisi dei mm. innervati dal *peroneus comm.* Oss. VIII).

(Continua).



## II.

PRIMO REPARTO NEUROPSICHIATRICO DELLA I<sup>a</sup> ARMATA

## Le psiconevrosi motorie nei militari

per il dott. prof. GIUSEPPE PELLACANI, capitano medico  
libero docente di clinica delle malattie nervose e mentali nella R. Università di Bologna.

Mentre nella infortunistica comune le paralisi e contratture psiconevrotiche non rappresentano sindromi frequenti, e le seconde sono molto più rare delle prime, ciò ovviamente per una maggiore anormalità e difficoltà dell'atteggiamento spastico, nella casistica delle psiconevrosi di guerra hanno assunto una notevole frequenza; e specialmente le acrocontratture, e quelle con caratteri di minor genuinità, hanno rappresentato forme contagiose, e sovente tenaci.

La frequenza di queste speciali psiconevrosi in guerra è dovuta in parte al gran numero di lesioni degli arti, le quali determinano condizioni di menomazioni funzionali (muscolari, tendinee, articolari, per risentimento di tronchi nervosi ecc.), cui i malati si adattano e si abituano passivamente senza sforzarsi a correggerle. Ovvero esse rappresentano poi la spina organica per lavorii isterogeni, o volontari, di esagerazione e creazione di sintomi. Ancora le lunghe immobilizzazioni chirurgiche di arti e loro segmenti per apparecchi, fasciature, posizioni di riposo ecc., hanno determinato non raramente abitudini alla inerzia e atteggiamenti fissi, proseguiti poi, per elementi suggestivi o di cattiva volontà, da questi soggetti; con sindromi di paralisi o paralisi spastiche che indubbiamente non corrispondono a lesioni nervose. Ancora atteggiamenti antalgici divenuti abitudinari e persistenti; e ancora numerose forme del tutto psicogene, pertinenti alle psiconevrosi da rassegna; senza precisa etiologia, se non dolori, reumatismi più o meno vaghi accusati dai soggetti, con elementi suggestivi utilitari e non raramente volontari. Per le frequenti condizioni su accennate, in dipendenza di traumatismi e lesioni localizzate a segmenti di arti, si comprende come i sintomi psiconevrotici limitati a queste regioni siano i più comuni; mentre più rare sono le forme generalizzate emiplegiche e paraplegiche; e le stesse monoplegie globali brachiali o crurali sono molto meno frequenti delle acroparalisi ed acrocontratture.

1. — Forme paraplegiche nettamente suggestive, con concomitanti sintomi psichici a carattere isterico, e facilmente guaribili, si sono più frequentemente osservate quali postumi di traumatismi emotivi. Si può dire siano specifiche degli arti inferiori: più tenaci quelle più rare, consecutive a veri stati commotivi per contusioni, cadute, seppellimenti; in cui, pur non persistendo sintomo alcuno di organopatie nervose, pure la loro presumibile preesistenza dava alle forme psiconevrotiche un substrato e un precedente nettamente neuropatico. Questi ammalati giacciono in letto con paraplegia flaccida, o più raramente spastica in estensione, degli arti inferiori: malgrado gli apparenti sforzi non riescono a muovere muscolo alcuno. La deambulazione non si può compiere senza stampelle: tuttavia negli



atti di deambulazione vengono sovente compiuti movimenti, sia pure ipocinetici o discinetici, che contrastano con l'inerzia completa dianzi mostrata. Nella paraplegia spastica in estensione, cui sogliono partecipare i piedi con varo-equinismo, i tentativi di mobilizzazione passiva non fanno che accentuare le contrazioni, che sovente si diffondono ai muscoli sacro-lombari, facendo partecipare la colonna alla rigidità generale. Si osservano anche sindromi miste; paraplegiche e passive nella posizione orizzontale, che divengono spastiche nella eretta e nei tentativi di deambulazione, o per opporsi alla deambulazione. In queste forme, prive di alterazioni di reattività e senza segni organici di lesione nervosa, può esistere una anestesia e analgesia globale psicogena. Nelle forme inveterate, con lunghe immobilizzazioni, si determinano alterazioni trofiche, circolatorie, edemi, alterazioni di reattività muscolare a stimoli meccanici ed elettrici; aventi valore di conseguenze organopatiche e neuropatiche di prolungata immobilizzazione o contrattura delle parti. Le sindromi di paraparesi, ipocinesie, discinesie, specialmente degli arti inferiori, possono essere primitive, o rappresentare stadi di miglioramento delle precedenti.

Qualche sindrome con caratteri atipici emiplegici è stata osservata, senza partecipazione del facciale inferiore e ipoglosso, talora con contrattura del braccio in flessione, o estensione, e paresi dell'arto inferiore; sovente in seguito a traumi non idonei a provocarla, e senza sintomi organici. Nelle forme inveterate si producono sintomi aventi valore di conseguenze della prolungata inattività funzionale.

Si è osservato un caso di pseudoparalisi completa del facciale, con sordità dallo stesso lato, in un soggetto giustamente convinto di esserne affetto, anche perchè era stato riformato con tale diagnosi: eppure mancava ogni segno organico di inattività e lesione del nervo, l'eccitabilità e reattività elettrica era normale, mancavano lesioni dell'orecchio medio e sintomi labirintici. Mostrava paresi notevole del ramo superiore e inferiore facciale, ma presentava a volte uno spasmo clonico dei muscoli del ramo inferiore, e gonfiava benissimo entrambe le gote. Sotto finta corrente elettrica, contraeva poi normalmente anche la parte paralizzata; e facilmente la elettrosuggestione lo guarì anche della sordità. Un caso più tenace, probabilmente perchè meno genuino, riguardava una deviazione coniugata degli occhi verso destra e in alto, per contrattura del retto superiore sinistro e dell'obliquo inferiore destro, postuma d'una contusione (caduta) alla regione frontale.

Per quanto riguarda le sindromi psiconevrotiche paralitiche o spastiche degli arti, e specialmente dei loro segmenti distali, sindromi divenute così importanti per le incertezze che hanno dominato ed i dibattiti che sono insorti sulla loro natura e sul significato e meccanismo patogeno dei loro sintomi, meriterebbe conto, ma sarebbe disamina lunga, lo studio della abbondante letteratura che è venuta costituendosi, per parte specialmente di Autori francesi. Una notevolissima monografia pubblicata in Italia su questo argomento è quella di Besta (1), che già dal principio del 1917 riconosceva concetti di patogenesi, interpretazioni di caratteri, e fissava indirizzi di terapia che oggi sono generalmente condivisi, mentre allora contrastavano con le opinioni ancora prevalenti.

---

(1) BESTA: *Sulla cura di particolari alterazioni della funzione motrice da traumi di guerra*. Stabilimento tipografico della Unione Cooperativa. Milano, 1917.



Le monoplegie psiconevrotiche globali brachiale o crurale sono di gran lunga meno frequenti delle acroplegie od acrocontratture; negli arti superiori si tratta generalmente di forme flaccide, con sintomi paralitici che variano dalla assoluta paralisi alla semplice ipocinesi. La localizzazione ad uno degli arti superiori è più frequente; negli arti inferiori si osserva principalmente la localizzazione alla gamba ed al piede. Gli arti nelle forme flaccide sono ciondolanti, con atteggiamenti simili a quelli per recisione o lesione di tronchi nervosi: piede ciondolante con punta in basso; spalla abbassata, avambraccio e mano penzoloni, nelle forme localizzate all'arto superiore; e con incapacità assoluta o limitazione di movimenti. La contrattura in flessione della gamba sulla coscia, e di questa sul bacino, si è mostrata più frequente della contrattura in estensione; nella prima la deambulazione è difficoltosa e lenta, appoggiando l'estremità digitale del piede; nel tipo in estensione i segmenti dell'arto sono rigidi, compreso generalmente il piede in atteggiamento equino. Qui la deambulazione non può farsi che a mezzo della elevazione del bacino dal lato malato, determinando cioè un atteggiamento di scoliosi convessa dal lato sano.

Per l'arto superiore la forma più comune di contrattura è quella dell'avambraccio sul braccio, generalmente con libertà dei movimenti della spalla. Gli sforzi per vincere le contratture non fanno che aumentarle; eguale effetto determina la applicazione di un laccio, a differenza delle forme organiche. Non esistono sintomi di lesioni centrali, o dei tronchi nervosi periferici. Queste sindromi psiconevrotiche si generano bruscamente e globalmente, se postume di sindromi commotive, di traumi emotivi, o senza precisa etiologia occasionale; o costituiscono frequenti associazioni istero-organiche, per lesioni sovente lievissime, inadeguate a provarle. Il modo brusco e completo di insorgenza, il loro carattere assoluto e grave, le contratture primitive non precedute da paralisi, le localizzazioni di queste a carattere integrale, ad interi segmenti, non a gruppi muscolari di innervazione associata, i caratteri d'ordine psichico dei soggetti, segni contingenti quali i dolori, o le anestesi, o analgesie subiettive; le contratture che si esagerano per sforzi fatti dai soggetti per opporsi alla mobilizzazione dei segmenti, che non cedono alla costrizione di Esmark, assenza di alterazioni di reflettività muscolo-tendinea e cutanea, di cloni, di turbe vasomotorie, trofiche, simpatiche, di modificazioni di reazioni nervose e muscolari meccaniche ed elettriche, scomparsa nel sonno e narcosi, sono sintomi differenziali con le forme organiche. Ma nelle forme inveterate, si determinano nelle parti lungamente immobilizzate, o con contratture, delle alterazioni organopatiche secondarie: speciali alterazioni trofiche e di circolo (vasomotorie), cutanee, secretive, muscolari, articolari, ossee, di reattività ed eccitabilità meccanica ed elettrica dei muscoli e dei nervi. Allora le contratture vengono fissate da vere retrazioni muscolari formanti un cordone muscolo-tendineo, nonchè dalle retrazioni dei legamenti articolari, ispessimenti periarticolari ecc. Ciò vale a fissare per vere lesioni organiche, secondarie e conseguenti, le sindromi alla origine psiconevrotiche; o da abitudine ed inerzia ad atteggiamenti anomali assunti passivamente: antalgici o da immobilizzazioni chirurgiche.

2. — La gran maggioranza delle alterazioni motrici costituenti gli *atteggiamenti anomali di guerra*, consiste in *acroparalisi* e più sovente *acrocontratture*. Nelle pa-



ralisi complete, la mano ciondolante, flaccida, fredda, assume a braccio prono l'atteggiamento della paralisi radiale, ad avambraccio supinato la mano resta ciondoloni in supinazione, incapace di flessione od estensione attiva, così di flessione ed estensione del carpo e delle dita. Ma le forme possono essere anche paretiche o solo ipocinetiche. Così per il piede: questo resta ciondolante con equinismo, sovente con equinismo lievemente varo, analogamente al piede torto per paralisi dello sciatco popliteo esterno, con deambulazione *à steppage*. Ogni movimento di estensione o flessione è soppresso, i movimenti passivi sono facilitati dal lieve stato di ipotonia.

In tutte le forme psiconevrotiche a tipo paralitico mancano nei casi recenti, ma sono costanti negli inveterati, delle precise e cospicue alterazioni organiche a decorso progressivamente aggravantesi; che hanno, come si accennò, il significato di conseguenze degli stati di immobilizzazione prolungata degli arti, o loro segmenti, tenuti penzoloni ed inerti. Le ipotonie ed ipotrofie muscolari, secondarie alla immobilità ed alla stasi circolatoria delle parti, si accompagnano ad una esagerazione della riflettività muscolare a stimoli meccanici, con contrazioni ampie che però si propagano lentamente e con lenta decontrazione: ciò è specialmente visibile per i muscoli brevi della mano e del piede, eccettuati i casi con ipotrofia molto accentuata. L'aumento della eccitabilità meccanica è strettamente legato alla ipotermia, e scompare col riscaldamento della parte. Esistono invece condizioni di ipoeccitabilità allo stimolo galvanico e faradico, che sono proporzionali al grado di ipotrofia: la deficiente contrattività faradica è tuttavia fatto costante, anche nelle forme flaccide iniziali e senza marcata ipotrofia muscolare.

Nelle forme avanzate i muscoli paralizzati si contraggono lievemente e molto lentamente: nè l'onda di contrazione è regolare, ma interrotta da pause di rilassamento; inoltre la contrazione stessa non produce accorciamenti tali da determinare effetti motori normali. I tronchi nervosi restano costantemente eccitabili allo stimolo elettrico faradico e galvanico, con ipoeccitabilità nelle forme inveterate, ma senza reazione degenerativa. Le alterazioni distrofiche cutanee rendono la pelle sottile, liscia, fredda, translucida in corrispondenza delle articolazioni, con pliche cutanee appianate; con circolo capillare torpido, sì che la pressione produce lunghe anemie locali; anche le unghie sono distrofiche, opacate, con striature e screpolature longitudinali, incurvate, con cercine periungueale e cuscinetto sotto-ungueale ipertrofico e sporgente. Le stasi capillari e venose, per inerzia delle parti, ed i disturbi di circolo e vasomotori hanno importanza fondamentale nella patogenesi di tutta questa sintomatologia a carattere distrofico: le pulsazioni arteriose sono deboli e piccole, alla lentezza di circolazione corrisponde l'ipotermia delle parti; alla stasi la cianosi, la succulenza, gli edemi che possono divenire notevolissimi, le anomalie secretive generalmente in eccesso.

Nelle forme persistenti si determinano alterazioni trofiche delle ossa, con decalcificazione e rarefazioni delle trabecole ossee. Le articolazioni sono generalmente perfettamente libere, con rilasciamento o ipotonia dei legamenti e delle capsule: là dove sono tenute immobili, possono aversi retrazioni e ispessimenti periartrici. Questi disturbi circolatori e trofici, che sopravvengono quali conseguenze organopatiche nelle forme inizialmente psiconevrotiche in esame, non sono limitati ad un determinato territorio nervoso, come avviene per lesioni di tronchi nervosi;



ma sono integrali, in rapporto al carattere globale delle sindromi: psicogene, da abitudini di inerzia assunte per lesioni organiche primitive o per immobilizzazioni chirurgiche od antalgiche.

Le *acroparatonie* ed *acrocontratture*, costituenti le forme più comuni degli atteggiamenti anomali in esame, cagionano immobilità, a carattere ipercinetico e spastico permanente, che vengono poi fissate da alterazioni organiche, muscolari e periarticolari, consecutive.

Tali atteggiamenti sono molto vari, specialmente nell'arto superiore, che più frequentemente li presenta. Il polimorfismo di queste mani rigide è notevolissimo: le dita assumono deformità le più strane, con iperestensioni, semiflessioni, flessioni spastiche, accavallamenti, adduzioni, abduzioni, variamente combinate. Il carpo può essere esteso in linea retta con l'avambraccio, talvolta iperesteso con contrattura dei muscoli estensori, talvolta iperflesso fino a sublussare la articolazione del polso. Vi ha mano flessa a pugno con tutte od alcune dita flesse sul palmo, mano iperestesa con iperestensione delle dita, mano estesa con dita strette le une alle altre, flesse alquanto sui metacarpi, con estensione delle falangi distali; il pollice addotto sotto l'indice o il medio o l'anulare, talora il mignolo sotto l'anulare, talora l'anulare e l'indice avvicinati sotto il medio ecc., in atteggiamenti vari di mano da ostetrico, mano da scriba, talora col carpo curvato a doccia palmare. Atteggiamenti con *griffe*, *griffe* totale, *griffe* di una o più dita con iperestensione di altre, *griffe* cubitale dell'anulare e indice; dita embricate, sovrapposte, quali fissate in estensione, quali in semiflessione, quali in iperflessione, fino a sublussare le articolazioni, ecc.

A carico del piede le contratture si esercitano di regola nei muscoli più forti; quindi flessioni plantari sulla gamba e atteggiamenti equini talora pronunciatissimi; ma la forma di gran lunga più comune è il piede torto varo-equino per contrattura dei tibiali anteriore e posteriore, e la deambulazione si compie appoggiando sul suolo il margine esterno o lo stesso dorso del piede. Le contratture in flessione dorsale del piede (piede talo) sono ben rare, così l'atteggiamento valgo o valgo-equino.

Quando queste forme ipercinetiche e spastiche, che si stabiliscono primitivamente, senza paralisi antecedente, sono recenti e non hanno determinato notevoli alterazioni secondarie, cedono non difficilmente ad opportune cure meccaniche, elettriche, e psicoterapiche: ma nelle forme vecchie si hanno fissazioni dell'atteggiamento per gravi organopatie e lesioni anatomiche secondarie, con alterazioni circolatorie e trofiche ben più imponenti che per le sindromi paralitiche. La cute è assottigliata, fredda, con ipersudorazione: nelle contratture delle mani ha macerazioni e sudori fetidi, è liscia per scomparsa di ogni rilievo, lucida, con desquamazione abbondante; le unghie sono incurvate, con grosso cuscinetto sottoungueale, i peli scomparsi. I disturbi di circolo, determinati dalle contratture e dalla immobilizzazione delle parti, sono molto gravi: debolezza di pulsazioni arteriose, circolo periferico rallentato con ipotermia e anemia, ovvero cianosi per stasi venosa, succulenza, fino a gravi edemi, iperidrosi, difficoltà di riscaldamento artificiale. I muscoli contratti presentano secondariamente delle retrazioni e degli accorciamenti, poi delle degenerazioni fibrose, costituenti lesioni anatomiche progressive che li



irrigidiscono; e fissano ormai indefinitamente l'atteggiamento all'inizio abituinario, o psiconeurotico, o volontario: costituiscono bozze muscolari dure, inelastiche, lignee. I tendini retratti, rigidi, formano netti rilievi e cordoni sottocutanei. Fatti anatomici opposti si rilevano nei muscoli antagonisti: questi sono ipotonici, ipotrofici, rilasciati, allungati.

La contrattura maschera generalmente lo stato dei riflessi, che di regola nei primi tempi sono normali: nelle forme ipercinetiche, senza rigidità spastiche, si hanno stati di aumento della riflettività, che può raggiungere la trepidazione epilettoidale. Si ha ipereccitabilità muscolare allo stimolo meccanico nei muscoli non gravemente retratti e senza degenerazione fibrosa, con ampia e lenta propagazione della contrazione: in questi anche ipereccitabilità faradica e galvanica. Viceversa nei muscoli antagonisti l'ipotrofia è associata ad una evidente diminuzione della eccitabilità faradica. L'esame neurologico ed elettrodiagnostico esclude in modo assoluto in tutti questi casi l'esistenza di lesioni dei tronchi nervosi: questi si comportano in modo normale o pressochè normale, tenuto conto degli stati di contrattura muscolare e delle alterazioni muscolari ed articolari secondarie; la loro eccitabilità faradica è conservata, nè vi ha reazione degenerativa. Le articolazioni dei segmenti presentanti questi atteggiamenti anomali, ben raramente sono normali: di regola vi ha ispessimento, retrazione, accorciamento della capsula periarticolare nell'area di flessione, rilasciamento ed allungamento in quella di estensione; egualmente per i legamenti articolari: ciò che pure vale, assieme alle alterazioni anatomiche secondarie dei muscoli, a fissare secondariamente le sindromi per vere lesioni organiche. Le superfici articolari possono essere spostate, sublussate per le dislocazioni contratturali, e si possono costituire aderenze e anchilosi. Specialmente nelle contratture delle dita delle mani, sono accentuati gli ispessimenti periarticolari, le sublussazioni dei capi delle falangi, le aderenze peritendinee. Le ossa partecipano alle alterazioni trofiche, per alterazioni di circolo e di metabolismo delle parti, con decalcificazioni, specialmente in vicinanza delle epifisi, e rarefazione delle trabecole; possono divenire fragili e parzialmente flessibili.

3. — Per quanto riguarda la patogenesi di questi atteggiamenti a tipo ipocinetico od ipercinetico, e la interpretazione della loro sintomatologia, è da osservarsi che sono queste le forme che Babinski ed altri, in rapporto alle numerose alterazioni organiche che esse vengono a presentare e alla loro intensità e persistenza, hanno inteso togliere completamente dalle forme psiconeurotiche, per assegnarle a vere neuropatie ed organopatie primitive, dette fisiopatiche o riflesse alle lesioni (per ferite, traumi, lesioni articolari, ossee, congelamenti, ecc.) che dovrebbero sempre esistere all'inizio delle forme stesse. Gli atteggiamenti paretici o contratturali, ed i sintomi su accennati ed indicati come conseguenze organopatiche degli atteggiamenti stessi (turbe circolatorie, vasomotorie, termiche, sudorali, trofiche, nei riflessi, nella sensibilità, nell'eccitabilità meccanica ed elettrica), vengono interpretati come sintomi riflessi di eccitamenti nei centri midollari, provocati per stimoli centripeti dalle lesioni primitivamente esistenti nelle parti. Ciò a similitudine di quanto, secondo le opinioni di Hunter, Charcot e Vulpian, accettate in seguito da molti neurologi, avverrebbe per le affezioni articolari, che determinereb-



bero per tal modo riflesso, per stimoli partenti dalle diramazioni nervose articolari irritate, le alterazioni motorie e trofiche muscolari *periarticolari*.

Ma se queste opinioni, avanzate nel libro di Babinski e Froment in rapporto alle sindromi di guerra (1), hanno primitivamente reso dubbiosi o convinto vari neurologi, indirizzando ai concetti di patogenesi, di trattamento, di prognosi, di provvedimenti che da esse discendono, la vasta esperienza e la disamina della numerosa casistica di guerra, hanno portato generalmente al convincimento che non per organopatie e neuropatie riflesse si determinino all'inizio le acroparalisi e acrocontratture, che costituiscono una così frequente casistica, ma per meccanismi vari, implicanti tuttavia elementi psichici: e specialmente inerzia, passività, cattiva volontà a vincere difficoltà o inceppi nei movimenti per postumi di lesioni traumatiche, a rimuovere abitudini di immobilità o abitudini antalgiche; elementi suggestivi nelle forme più precisamente psiconeurotiche, elementi volitivi nelle simulate.

Alle interpretazioni che si tratti di alterazioni primitive di ordine riflesso, nelle forme motorie in esame, è da obbiettarsi che in numero ben notevole di casi non vi ha ferita o lesione traumatica di sorta alla origine delle forme stesse. Sono soggetti in evidente malafede, o con forme psiconeurotiche più o meno suggestive da rassegna, i quali incolpano vagamente un reumatismo, dei dolori, una malattia febbrile, un trauma emotivo, una incapacità motoria insorta improvvisamente: si sono osservate in molti luoghi epidemie di piedi torti o di mani rigide, con caratteri di contagio psichico, in individui di stessa provenienza, che accusavano una distorsione, una contusione molto dubbia, e senza nulla d'obbiettivo. Orbene, in queste forme le immobilità paralitiche o ipercinetiche determinavano esattamente le stesse alterazioni, che sono fondamentalmente circolatorie e trofiche, in tutti i tessuti dei segmenti immobilizzati; e le stesse alterazioni e retrazioni e rilasciamenti muscolari e articolari nelle forme con contratture. Ma non è da meravigliare se lunghe immobilizzazioni, per inerzie o contratture muscolari, determinano stasi circolatoria e metabolica nella parte, con atrofia in tutti i tessuti, ipotermia, cianosi, edemi, e gli altri sintomi su ricordati. È pratica ortopedica comune la immobilizzazione di segmenti di un arto onde determinare la decalcificazione avanzata delle ossa, e praticarne il raddrizzamento forzato. Così Besta ricorda le lesioni (esempio: fratture di una o due dita della mano), per cui necessitino lunghe immobilizzazioni e contenzioni: tolte le fasciature, anche le altre dita sono immobilizzate in atteggiamenti rigidi, con le alterazioni distrofiche e di circolo su ricordate. Inoltre anche sperimentalmente si determinano facilmente queste sindromi da inerzia, negli animali e nell'uomo: Meige ed altri hanno così determinato turbe circolatorie ed ipotermie locali di molti gradi, con le quali sono in istretto rapporto le modificazioni di eccitabilità muscolare meccanica ed elettrica su ricordate, e che scompaiono dopo l'immersione dell'arto in acqua calda. Neri (2) poi fece assumere a vari soggetti

(1) BABINSKI ET FROMENT: *Hystérie, pithiatisme et troubles nerveux d'ordre réflexe*. Masson édit., 1917.

(2) NERI: *Le attitudini coatte e la pseudocatatonìa di guerra*, « La chirurgia degli organi del movimento », n. 3-4, 1918.



atteggiamenti contratturali volontari in arti del tutto normali; in un caso di flessione forzata della seconda e terza falange delle ultime quattro dita della mano sinistra, persistita per venti giorni, già al quarto giorno si avevano turbe sensitive (ipoestesia, ipoalgesia) circolatorie (ipertermia, succulenza, subcianosi, edemi) trofiche (cute morbida, liscia); al decimo giorno l'atteggiamento contratturale era divenuto del tutto abitudinario, cioè automatico e involontario. Anzi i tentativi di estensione delle dita incontravano resistenza e provocavano dolori. Al ventesimo giorno si aveva una ipotermia di 5 gradi e mezzo, edemi, iperidrosi, macerazioni cutanee; l'estensione delle dita era impossibile, e si dovette praticarla a viva forza. Occorsero quattro giorni di esercizi estensivi e massaggi, perchè l'estensione volontaria potesse compiersi normalmente.

Anche prescindendo da questi esperimenti così dimostrativi, la comune esperienza ci ha mostrato numerosi casi di acroparalisi ed acrocontratture del tutto psicogene, senza lesione organica di sorta: forme veramente suggestive che, se iniziali, cedevano facilmente con massaggi o elettrizzazioni psicoterapiche; e più numerosi casi inquinati da elementi volontari, che cedevano a volte ad una terapia energica ed al timore della denuncia. Ora in queste forme senza lesione organica iniziale, non si tratta ovviamente di alterazioni di ordine riflesso: potevano essere tutt'al più riflesse al timore di andare in trincea o al desiderio di pensione.

Ma anche nelle più comuni forme in cui qualche lesione traumatica (ferita, contusione, distorsione), stava all'inizio degli atteggiamenti in esame, i quali erano dunque sopravvenuti a costituire delle associazioni e sovrapposizioni psiconevrotiche o pseudonevrotiche, il fatto caratteristico di queste sindromi è che si tratta in genere di ferite e lesioni lievissime, superficiali, spesso insignificanti, a volte neppure localizzate nella regione paralitica o contratta: è specifico il contrasto fra l'esiguità del trauma sofferto e l'intensità e l'anormalità delle conseguenze (es. contrattura). Ora perchè, se non si ricorre a fattori psichici, le gravi profonde estese ferite con gravi lesioni muscolari, ossee, articolari, anche nervose, hanno decorsi regolari, e una volta cicatrizzate e levate le fasciature si ripristinano condizioni normali di motilità nell'arto, ed invece una lacerazione cutanea dovrebbe determinare una sindrome globale di paralisi o contrattura? E perchè su tanti feriti lievi uno solo, e con identiche lesioni, presenta secondariamente tali alterazioni motorie: e quel tale ha caratteri psichici isteriformi, ovvero di inerzia, di cattiva volontà a mobilitare il suo arto, o di precisa volontà a conservare la inettitudine al servizio? Perchè su tanti piedi congelati in uno solo si inizia una paralisi totale del piede, ovvero una contrattura con atteggiamento varo-equino? Perchè così frequentemente tali atteggiamenti sono secondari, o vengono riferiti, ad una distorsione del piede, mentre mai, fuori di questa pratica speciale di guerra, si è osservata tale successione morbosa? Perchè con eguali ferite o lesioni tali sindromi non si verificano nei prigionieri di guerra? Esse sono paradosse in quanto non si limitano mai ad un determinato territorio di innervazione, ma sono totali in un segmento, corrispondendo a fattori globali di immobilità o psichici di rappresentazione; in quanto si hanno contratture primitive non precedute da paralisi, a volte contratture nei muscoli che hanno subita la contusione o la ferita, e dovrebbero caso mai avere una minore attività; in quanto si hanno atteggiamenti i più bizzarri,



assurdi se si volessero spiegare con meccanismi organici, come quelli assunti dalle dita delle mani; in quanto non raramente non vi ha nessuna corrispondenza, nemmeno topografica, tra la lesione sofferta e l'alterazione motoria presentata, che in genere vien ricacciata alla estremità. Nè, nemmeno nei casi recenti, vi hanno sintomi alcuni di lesioni, sia pure irritative, dei tronchi nervosi, come ha supposto Tinel, chè la caratteristica sintomatologia di esse manca completamente: naturalmente prescindendo da possibili precise associazioni con organopatie nervose, il che costituisce casi del tutto particolari.

Occorre dunque risalire non a disturbi nervosi riflessi, ma a meccanismi di psicogenesi nella produzione degli atteggiamenti paralitici od ipercinetici in esame. Come si è accennato, nelle forme paralitiche trattasi generalmente di inerzia, di cattiva volontà o di precisa volontà, e talora di elementi suggestivi, nel non vincere le difficoltà organiche al movimento che un trauma, o l'immobilità di lunghe fasciature, possono aver determinato; ovvero nel continuare indefinitamente inerzie antalgiche; ancora di forme del tutto psicogene, quando manchi il trauma o il dolore primitivo, o il trauma sia inadatto a produrre difficoltà motorie, nè vi sia stata immobilizzazione terapeutica. Egualmente, per quanto riguarda le forme contratturali, occorre generalmente riportare il meccanismo patogeno agli stessi fattori: talora inopportune, lunghe immobilizzazioni in apparecchi di contenzione, che hanno provocato contratture e anchilosi; ma più frequentemente elementi di psicogenesi nel prolungare inertemente immobilizzazioni chirurgiche in flessione, o atteggiamenti antalgici; elementi psicogeni sovente attivi e volontari, come specialmente per gli atteggiamenti spastici delle dita e i piedi torti.

Come questi atteggiamenti non siano di difficile obbiettivazione, si è già notato. Anche per le forme del tutto volontarie, l'abitudine crea rapidamente l'attitudine all'atteggiamento: realizzare una forma di contrattura significa polarizzarvi la propria attenzione per qualche ora; i muscoli si adattano rapidamente alla posizione, che acquista tendenza a prolungarsi automaticamente. Anzi lo sforzo volontario di ripristinare l'atteggiamento normale, riesce in seguito doloroso e incontra difficoltà. Già dopo poche ore, quando sembrerebbe che la volontà dovesse esaurirsi nello sforzo, ogni dolore scompare; e l'atteggiamento si realizza senza che rechi gravi molestie, accentuandosi la tendenza automatica al persistere della contrattura; che al decimo giorno è consolidata, e del tutto indipendente dalla volontà. Ciò è ben dimostrato dalle citate esperienze di Neri. Secondariamente, tanto per le forme paralitiche che per le spastiche, si determinano alterazioni organiche e lesioni anatomiche, a decorso progressivo, che fissano l'atteggiamento e lo aggravano sempre più, del tutto indipendentemente dalla volontà o suggestione del soggetto: ipotonie, poi ipotrofie e rilasciamenti muscolari, ligamentosi, delle capsule articolari nelle forme paralitiche; così rilasciamenti, ipotrofia, allungamento nei muscoli antagonisti a quelli in contrattura e nelle porzioni capsulari in estensione; viceversa retrazioni, accorciamento dei ventri muscolari, fino degenerazioni fibrose, nei muscoli spastici; ispessimenti, aderenze periarticolari, retrazioni delle aree capsulari in flessione, spostamento di superfici articolari, sublussazioni, perfino aderenze e anchilosi.

4. — Perciò, nella terapia di queste forme, non si tratta solo di fare una psico-



terapia controsuggestiva o di vincere delle cattive volontà, ma primitivamente occorre una terapia organica, onde rimuovere o ripristinare in condizioni normali le lesioni anatomiche e le alterazioni di funzione che sono venute costituendosi.

Nelle forme paralitiche ci si trova di fronte a muscoli gravemente ipotonici, rilasciati, deficienti di energia contrattile, con ipocontrattilità allo stimolo faradico, tanto che la stimolazione produce effetti lievissimi di contrazione e di movimento; e se si aumenta d'intensità, il muscolo si esaurisce in sforzi inutili, e la corrente passa nei muscoli limitrofi producendo atteggiamenti anomali; o negli antagonisti, determinando contrazioni di questi, con aggravamento dell'atteggiamento da paralisi. Quindi la faradizzazione deve compiersi, ritmicamente, con intensità sufficiente per determinare contrazioni e successive decontrazioni muscolari evidenti, e ridar tono ed energia contrattile ai muscoli. Ma per ottenere questo nei muscoli ipocinetici, occorre che questi non debbano cimentarsi nello sforzo inadeguato di muovere il segmento paralizzato; si deve pertanto avere la precauzione di tenere passivamente i segmenti paralizzati nella posizione che i muscoli, se si contraessero normalmente, dovrebbero provocare (metodo Besta). In tal modo le progressive contrazioni muscolari che si ottengono, rinforzano gradualmente il tono e la attività funzionale dei muscoli; finchè, proseguendo la cura, possono iniziarsi i primi accenni a contrazioni volontarie, poi contrazioni con effetto di movimento; con questo la forza muscolare aumenta, e la cornice dei disturbi trofici e circolatori comincia a decrescere. E qui devesi ottenere il concorso della buona volontà del soggetto nel mobilitare la parte con esercizi attivi; che devono essere volontari, devono rappresentare una progressiva affermazione ed un progressivo allenamento di motilità volontaria dei muscoli paralizzati, cioè delle trasmissioni e attività neuromuscolari per stimoli volontari. Quindi è la rieducazione non solo funzionale, ma dell'attività volontaria del movimento, che occorre contemporaneamente ripristinare, e pretendere fermamente venga ripristinata. Sono questi i primi risultati di psicoterapia, o di imposizione della propria volontà, che il medico deve ottenere. Per questi esercizi di movimento, per la rieducazione psicomotoria, possono parzialmente servire gli apparecchi di kinesiterapia attiva che mettano in azione i gruppi muscolari ed i segmenti che occorre riattivare; ma senza insistervi soverchiamente, chè la meccanoterapia diviene facilmente abitudinaria ed automatica, ed in breve il soggetto agisce senza alcuna partecipazione di attenzione e di volontà: meglio esercizi ginnastici, e lavori manuali cui partecipi intelligenza ed attenzione.

Negli atteggiamenti rigidi e negli spastici, occorre vincere gradualmente, ed anche spezzare, gli ispessimenti periarticolari, con ripetute manovre manuali non violente ma continue e tenaci; e ottenere rilasciamenti dei muscoli retratti, delle retrazioni capsulari in flessione, delle aderenze peritendinee, con riduzione di eventuali spostamenti articolari e sublussazioni. Nelle forme gravi si dovrà anche ricorrere a manovre energiche in narcosi. Occorre cioè giungere a correggere passivamente la posizione anormale e vincere la contrattura; così con massaggi, e bagni d'acqua e d'aria calda, ottenere rilasciamento di ispessimenti e di aderenze, riassorbimento di edemi, riattivazioni di circolo.

Ma questo non è ovviamente sufficiente a ridare la motilità del segmento, se contemporaneamente col metodo Besta di faradizzazione degli antagonisti ipo-



tonici o rilasciati, non si ripristina il tono, il trofismo e l'attività funzionale motoria di questi muscoli paretici: giungendo così a ristabilire gradualmente l'equilibrio funzionale di entrambi i gruppi muscolari antagonisti, e la motilità volontaria dei segmenti. Anche qui occorre allora la partecipazione attiva del soggetto per l'esercizio della motilità volontaria: se era un semplice inerte che non si sforzava di vincere le difficoltà o il dolore al movimento, o era un suggestionato, si persuaderà ora facilmente della possibilità di guarigione; se era afflitto da cattiva volontà, la psicoterapia deve essere energica per convincerlo del dovere di guarire.

La cura con apparecchi di contenzione e di immobilizzazione in queste forme si è mostrata inutile ed anzi dannosa; ed è infatti del tutto illogica, perchè si tratta di riattivare degli organi e delle funzioni e di determinare delle suggestioni e persuasioni di possibilità e capacità di movimento: non di correggere un atteggiamento per poi fissarlo, prolungando con terapia errata l'inattività delle parti, senza preoccuparsi del ritorno degli organi secondariamente lesi alle condizioni normali, e trascurando ogni rieducazione funzionale di essi; sì che, tolti gli apparecchi gessati, la sindrome fatalmente si riproduce.

Ottenuta la riattivazione funzionale e volontaria dei segmenti, sono necessari gli esercizi ginnastici degli arti superiore e inferiore; per questi la stessa deambulazione normale, così, per i piedi torti, esercizi di saltellamento. Gli esercizi collettivi sono utili per le suggestioni generate dall'esempio e dalla emulazione. Nel piede varo, ed una volta ottenuta la correzione dell'atteggiamento, Chellini la conserva applicando un plantare mediante bendaggio gessato al piede, ma lasciando libera l'articolazione tibio-astragalica. Su tale plantare è applicata poi una stecca laterale esterna, su cui viene ad agire una trazione elastica, mediante robusto tubo di gomma, che viene fissato al terzo superiore della gamba con qualche giro di benda gessata. Sul margine esterno del plantare viene anche applicato un piccolo rialzo di legno, in modo che il piede stia in posizione opposta alla contrattura (valgismo). La trazione, oltre che vincere la contrattura, serve anche ad impedire che si ristabilisca, mentre non impedisce i necessari esercizi di deambulazione e movimento. I risultati di questa terapia, veramente razionale, che va continuata per vari mesi, sono stati ottimi: non vi hanno che le gravi retrazioni tendinee e le degenerazioni fibrose dei muscoli, le anchilosi delle forme gravemente inveterate, che rappresentino lesioni anatomiche ormai irreparabili, e in cui solo un intervento chirurgico può parzialmente giovare.



## III.

CLINICA PSICHIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA  
diretta dal prof. A. TAMBURINI

## A proposito del blefarospasmo tonico unilaterale

per il dott. ANTONIO MENDICINI, preparatore  
libero docente di neuropatologia.

Non intendo parlare del blefarospasmo *infiammatorio* o *sintomatico* che consegue a malattie della cornea o della congiuntiva e che è di pertinenza degli oculisti. Richiamo, invece, l'attenzione sullo spasmo tonico *idiopatico* dell'orbicolare delle palpebre, di origine nervosa.

Come è noto, la patogenesi di questa contrattura dell'orbicolare è assai oscura. I trattati di neuropatologia sono estremamente sobrii al riguardo. Il blefarospasmo tonico viene, di solito, attribuito all'isterismo. Ma se è indiscutibile la natura isterica di molti casi di spasmo tonico dell'orbicolare delle palpebre, è ugualmente certa l'esistenza di altri casi che con tale nevrosi non hanno nulla da vedere.

Recentemente Sicard e Poulard hanno descritto delle blefaro-contratture *figées* che essi ritengono analoghe alle *mani figées*, alle *paramiotonie* degli arti, provocate da lesioni traumatiche periferiche, di origine tanto discussa e ritenute da molti autori d'ordine riflesso. Però, noi dubitiamo dell'origine riflessa delle blefaro-contratture descritte da Sicard e Poulard, per la ragione che diremo in seguito.

Tuttavia, la natura riflessa di vari spasmi e contratture che si verificano nell'ambito d'innervazione del facciale è nozione antica. È stato già notato che nei processi morbosi che interessano i rami sensitivi del trigemino, come p. es. nelle carie dei denti, possono verificarsi spasmi facciali. Alcuni autori, anzi, hanno preteso che perfino affezioni di territori nervosi lontani dalla faccia possano provocare, per via riflessa, lo spasmo facciale; ed in ispecie le malattie uterine. Così Gowers vide scomparire, dopo il parto, uno spasmo del facciale prodottosi durante la gravidanza. Tale rapporto fra gravidanza e spasmo facciale venne anche rilevato da Bernhardt.

Questi fatti meritano conferma.

Ad ogni modo, ciò che noi possiamo oggi ritenere come indubbiamente accertato è che, oltre ad un blefarospasmo tonico di origine psicogena, esiste un blefarospasmo tonico di natura organica, dovuto ad un'azione irritativa del neurone periferico del facciale e, forse anche, in qualche caso eccezionale, ad un'irritazione del neurone centrale del facciale stesso.

Non possiamo dilungarci in proposito, perchè l'indole del giornale lo vieta.

D'altra parte lo scopo di quest'articolo, oltre quello di presentare un caso di blefaro-spasmo tonico unilaterale congenito, sempre interessante per la sua rarità, è di richiamare l'attenzione su di un fenomeno da me studiato e già pubblicato, assieme al dott. G. Artom, sulla *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière*, qualche



anno fa (1). Alludo allo *spasmo a bilancia dell'orbicolare delle palpebre*. Nel lavoro suddetto emettevamo l'ipotesi che tale fenomeno, rilevabile nel blefarospasmo isterico, debba mancare nelle forme organiche. L'attuale osservazione (2) ne dà la conferma.

B... E..., di anni 20, soldato di fanteria, celibe, bevitore di vino. Non avrebbe, in passato, contratto lue od altre infezioni veneree.

Riferisce che, fin dalla nascita, non ha mai potuto aprire l'occhio sinistro.

All'esame obbiettivo si riscontra: rughe frontali completamente scomparse a sinistra, ove il corrugatore del sopracciglio è invece fortemente contratto, come accentuatamente contratto è l'orbicolare delle palpebre dello stesso lato. Il sopracciglio sinistro è abbassato e copre quasi interamente la palpebra superiore. La plica naso-labiale sinistra è più marcata della destra.



Gli sforzi attivi del paziente per divaricare le palpebre di sinistra riescono completamente infruttuosi. Divaricando queste passivamente, s'incontra una discreta resistenza, il bulbo oculare corrispondente appare, di solito, ruotato all'esterno, le palpebre dell'altro occhio rimangono normalmente aperte. Vi è, dunque, abolizione dello spasmo a bilancia dell'orbicolare delle palpebre.

La chiusura dell'occhio sano non modifica lo spasmo dell'orbicolare palpebrale di sinistra: v'è, cioè, assenza del fenomeno di Pacetti.

L'oculomozione, sia all'esplorazione mono che binoculare, è ben conservata in tutte le direzioni: notansi, soltanto, lievi scosse nistagniformi nello sguardo estremo laterale destro. Si rileva un leggero aumento dell'eccitabilità meccanica nei muscoli mimici della metà sinistra della faccia.

Per il resto, l'esame neurologico è interamente negativo.

(1) A. MENDICINI ET G. ARTOM: *Sur le spasme à bascule de l'orbiculaire des paupières*, «Nouv. Iconogr. de la Salp.», N. 1, Janvier-Février, 1916.

(2) Il caso fu da me esaminato presso la clinica di Neuropatologia della R. Università, diretta dal prof. Mingazzini, cui esprimo i più sentiti ringraziamenti.



Il *visus* dell'occhio destro è = 6/8. Invece, nell'occhio sinistro il *visus* è ridotto alla percezione dell'ombra degli oggetti. Mezzi diottrici trasparenti, membrane interne integre, papilla normale bilateralmente.

B... E..., di cui ho riassunto brevemente l'osservazione, aveva peregrinato lungamente attraverso vari ospedali militari ed era stato sospettato di simulazione. A tagliar corto, però, erano giunte in tempo le informazioni dei RR. CC. che assicuravano, secondo la voce concorde dei suoi compaesani, che il paziente era stato sempre affetto dallo spasmo in parola.

Invero, la scomparsa completa delle rughe nella metà sinistra della fronte avrebbe dovuto allontanare il sospetto di una contrazione volontaria dell'orbicolare delle palpebre, che sarebbe stato senz'altro rigettato, se si fosse tenuto conto della mancanza dello spasmo a bilancia, fenomeno esistente in tutti i casi di blefaro-spasmo unilaterale simulato.

L'inesistenza di questo sintomo permise, inoltre, a noi di escludere la natura isterica della affezione, poichè il blefaro-spasmo isterico si comporta, riguardo allo spasmo a bilancia dell'orbicolare palpebrale, come il blefarospasmo simulato.

La notevole riduzione del *visus* che il soggetto presentava nell'occhio sinistro, associata allo spasmo, era, evidentemente, un'ambliopia *ex non usu*. Del resto, ricordiamo che Graefe aveva già notato, nei bambini con blefaro-spasmo durato a lungo, una cecità transitoria.

Per finire, torniamo alla comunicazione fatta da Sicard e Poulard (1) alla Società Medico-Chirurgica della 15<sup>ème</sup> Region. Gli autori che riservano il nome di blefaro-spasmo allo spasmo clonico dell'orbicolare delle palpebre, mentre preferiscono, per lo spasmo tonico, quello di blefaro-contrattura, hanno osservato che questa può verificarsi nei militari, in seguito a lievi ferite della regione cutanea temporale o frontale, oppure in conseguenza d'un'irritazione congiuntivale transitoria; donde l'analogia, da essi rilevata, colle acro-contratture o estremità *figées* di Meige.

Ma il fatto che nelle blefaro-contratture di Sicard e Poulard si verificava lo spasmo a bilancia dell'orbicolare delle palpebre, c'induce a ritenere che la loro natura fosse puramente isterica. La chiusura delle palpebre dell'occhio controlaterale si aveva, nei casi dei detti autori, non solo negli sforzi passivi intenti a divaricare le palpebre contratturate, ma altresì in seguito all'iniezione di alcool nella branca superiore del nervo facciale. Anche in questo caso il meccanismo dello spasmo a bilancia è sempre il medesimo: infatti, l'impulso motore proveniente dai centri superiori trova ostacolato, dalla paralisi dell'orbicolare provocata dalla iniezione alcoolica nel tronco nervoso di cui tale muscolo è tributario, il suo percorso attraverso la via diretta e, per conseguenza, data la doppia innervazione di ciascun orbicolare palpebrale, prende la via controlaterale, facendo contrarre l'orbicolare in riposo del lato opposto.

Beninteso che noi ci riferiamo ai casi di Sicard e Poulard in cui, ripetiamo, si verificava il fenomeno in questione; ma non intendiamo affatto pregiudicare, aprioristicamente, la possibilità d'un blefaro-spasmo tonico d'origine riflessa, sebbene non ci sia capitato di osservarlo. In questo caso, però, secondo noi, lo spasmo a bilancia dovrebbe mancare.

Roma, novembre 1918.

(1) SICARD ET POULARD: *Bléfaro-contractions. Traitement par l'alcoolisation locale*. « Revue Neur. », nn. 1-2, 1918.



# IL POLICLINICO

## SEZIONE MEDICA

FONDATA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

### SOMMARIO:

- I. G. Mingazzini e G. Fumarola. — *Sulle paralisi dissociate dei nervi periferici consecutive a traumi di guerra.* — II. G. Tanfani. — *Lesioni nervose da influenza.*

### I.

## Sulle paralisi dissociate dei nervi periferici consecutive a traumi di guerra

### RICERCHE CLINICHE E SPERIMENTALI

dei Professori

G. MINGAZZINI

G. FUMAROLA

Ord. di Neuropatologia nella R. Univ. di Roma.

Lib. docente e Aiuto della Cattedra.

(Continuazione e fine; vedi fasc. 7).

Nelle lesioni traumatiche del *n. peroneus* (alla gamba), abbiamo constatato 3 volte su 18 la sindrome dissociata. In tutti la ferita aveva sede al terzo superiore della gamba, e con direzione costante, cioè dalla regione antero-esterna alla regione posteriore. La paralisi restò sempre limitata al *m. extensor hallucis long.* e al *m. ext. digit. comm. brevis* (Oss. XVIII, XIX, XX).

Nelle lesioni traumatiche del *n. ulnaris*, abbiamo constatato 5 volte su 47 casi (circa nel 10%) la sindrome delle paralisi dissociate.

Nel 1° caso (Oss. 21) la ferita aveva un decorso obliquuo, dall'alto al basso, e dalla regione interna del braccio a quella antero-interna dell'avambraccio. I muscoli paralizzati erano i tre muscoli dell'*eminencia ipothenar*, (l'*abductor*, il *flexor brevis* e l'*opponens digiti minimi*); come pure il 4° *interosseus dorsalis*.

Nel 2° caso (Oss. 22) la ferita aveva un decorso leggermente obliquuo, dalla regione posteriore del gomito (verso il lato interno) alla regione anteriore dell'avambraccio. Il muscolo paralizzato era l'*adductor pollicis*.

Nel 3° caso (Oss. 23) la ferita aveva un decorso direttamente postero-anteriore (regione del gomito), un po' verso l'interno: I mm. paralizzati erano: quelli dell'*eminencia ipothenar*, il 3° e il 4° *interosseo dorsale*.

Nel 4° caso (Oss. 24) la ferita aveva anche un tragitto direttamente postero-anteriore (terzo medio braccio), un po' verso il lato interno. Erano paralizzati tutti i mm. della mano innervati dall'*ulnaris*.

Nel 5° caso (Oss. 25) la ferita aveva un decorso leggermente obliquuo, dall'alto



in basso, e dalla regione anteriore alla postero-interna del braccio (quarto superiore). Erano risparmiati soltanto il m. *flexor carpi ulnaris* e il fascio interno del m. *flexor digit. comm. profundus*.

Nelle lesioni traumatiche del n. *medianus* abbiamo constatato 4 volte su 49 casi la sindrome dissociata.

In un caso (Oss. 26) la ferita aveva un decorso leggermente obbliquo, dall'alto al basso, e dalla regione posteriore del gomito a quella anteriore dell'avambraccio. Erano paralizzati i mm. dell'*eminencia thenar*.

Nel 2° caso (Oss. 27) la ferita aveva sede al braccio (terzo medio) e un decorso trasversale, dall'esterno all'interno, con lieve obbliquità anteriore. Erano paralizzati i mm. dell'*eminencia thenar* e il *flexor digit. comm. sublimis*.

Nel 3° caso (Oss. 28) la ferita era diretta dall'alto al basso e dalla regione esterna del braccio a quella antero-interna dell'avambraccio. Erano paralizzati i mm. dell'*eminencia thenar*.

Nel 4° caso (Oss. 29) la ferita aveva avuto un decorso leggermente obbliquo, dall'alto al basso e dalla regione anteriore alla postero-interna del braccio (al quarto superiore). Erano risparmiati il *flexor radialis carpi* e i mm. *pronatores antibr.*

Nelle lesioni traumatiche del n. *radialis*, abbiamo constatato una volta sola su 51 casi la sindrome dissociata. Si trattava di una ferita trasfossa del braccio destro, con forame di entrata alla faccia esterna del quarto inferiore, e forame di uscita alla regione posteriore del gomito, subito al disopra dell'olecranon. Muscoli paralizzati: l'*extensor digit. comm.* e l'*ext. digiti minimi*.

Riportiamo, ora, schematicamente, la topografia fascicolare dei vari tronchi nervosi degli arti (*ischiadicus* e suoi rami, *medianus*, *ulnaris*, *radialis*) giusta la dimostrazione che i diversi autori citati nelle pagine precedenti hanno creduto di dare (sia mediante l'eccitazione elettrica, sia mediante la constatazione, al tavolo operatorio, del lato del nervo leso), e le figure schematiche che abbiamo potuto ricostruire nei nostri casi, in base alla direzione e alla sede delle ferite locali.

*Nervus medianus.* (Schema della localizzazione delle rispettive fibre nervose destinate ai singoli gruppi muscolari).

a) Secondo Stoffel.

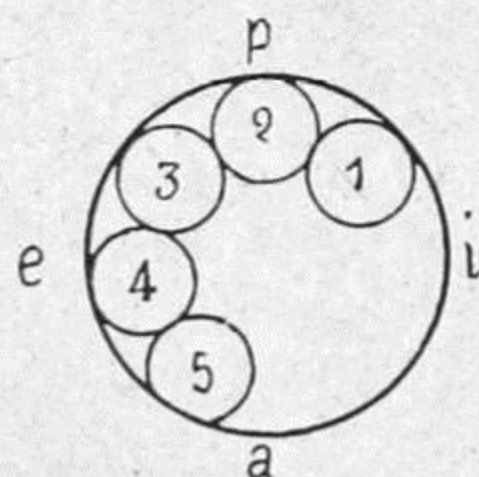


Fig. 1.

- 1 = fibre per i mm. grande e p. palmare, pronatori.  
 2 = » » » dell'*eminencia thenar*.  
 3 e 4 = » » » il m. *flexor dig. comm. subl.*  
 5 = » » » » » » » *prof.*

b) Secondo Marie e Meige.

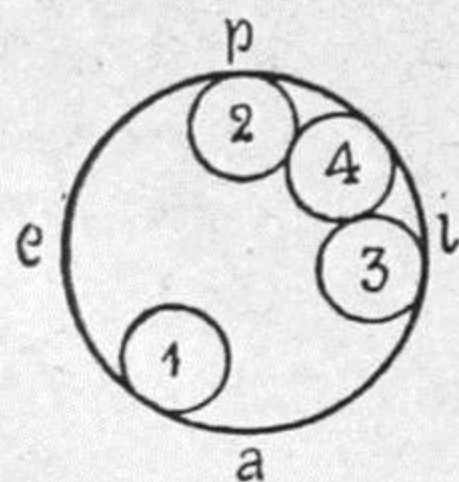


Fig. 2.

- 1 = fibre per i mm. pronatori dell'antibraccio.  
 2 = » » » dell'*eminencia thenar*.  
 3 = » » » *flexores digitorum*.  
 4 = » » » » » *carpi*.



c) Secondo i risultati delle nostre esperienze (1).

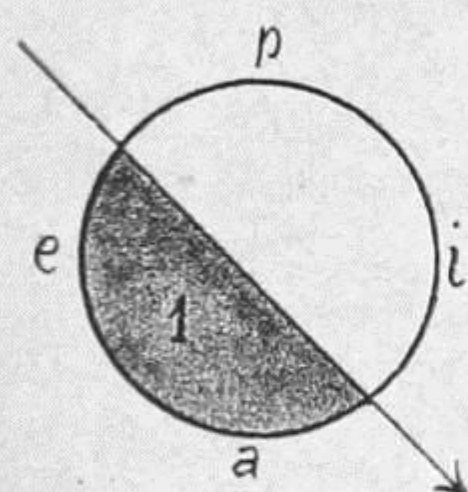


Fig. 3.

1 = paralisi dei mm. dell'*eminencia thenar* (Oss. personale I).

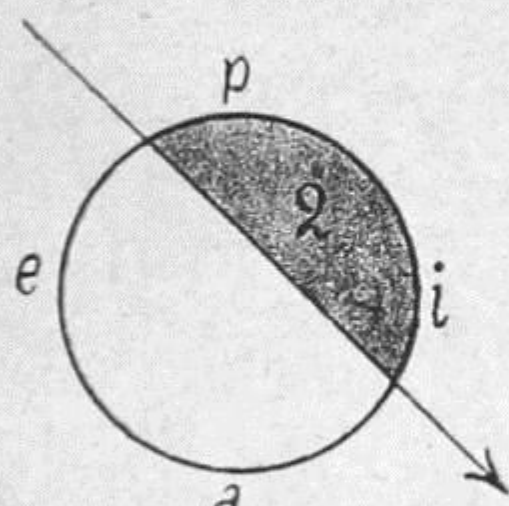


Fig. 4.

2 = paralisi dei mm. dell'*eminencia thenar* e del *flexor dig. comm. subl.* (Oss. personale II).

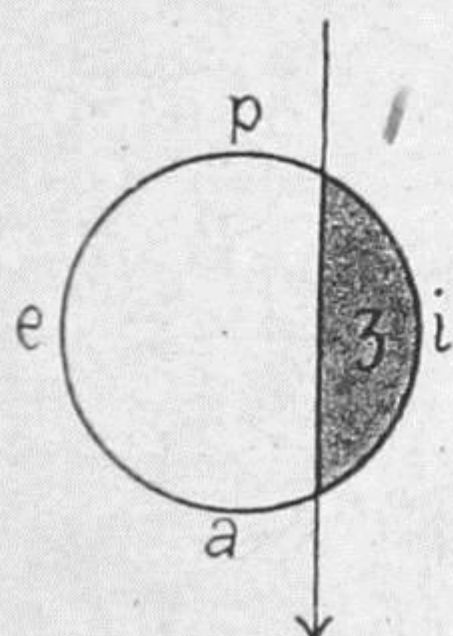


Fig. 5.

3 = paralisi dei mm. dell'*eminencia thenar*. (Oss. personale III).

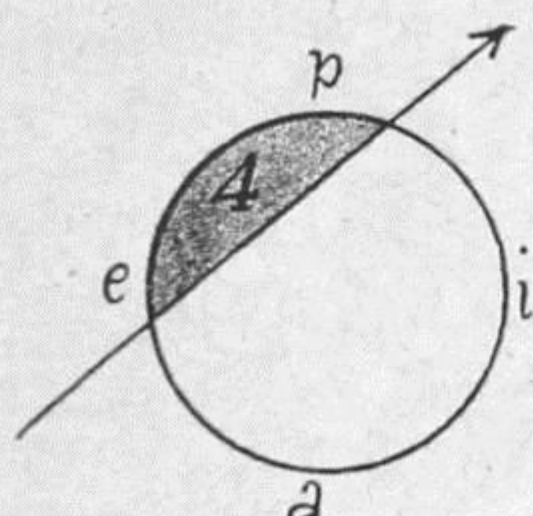


Fig. 6.

4 = paralisi del *flexor digit. comm. subl. et profundus*; del *flexor pollicis long. et brevis*; dell'*opponens* e dell'*abductor pollicis brevis*. (Oss. personale IV).

*Nervus ulnaris.* (Schema della localizzazione delle rispettive fibre nervose destinate ai singoli gruppi muscolari).

a) Secondo Dejerine e Mouzon.

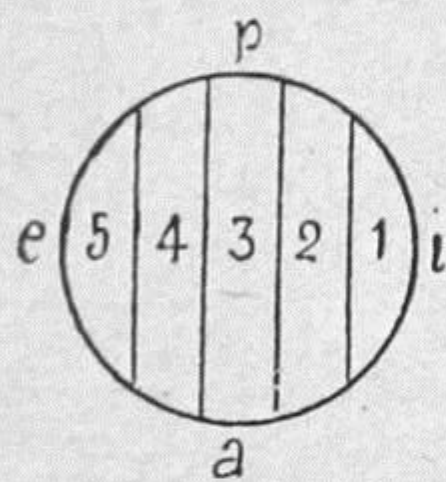


Fig. 7.

1 = fibre sensitive e per i mm. dell'*eminencia ipothernar*.  
 2 = " per mm. degli ultimi spazi interossei della mano.  
 3 = " " dei primi spazi interossei.  
 4 = " " l'*adductor pollicis*.  
 5 = " " il *flexor carpi ulnaris* e per il *flex. dig. comm. prof.* (fasci int.).

(1) La freccia indica la direzione della ferita; la zona tratteggiata la probabile sede della lesione: *p* = lato posteriore; *a* = lato anteriore; *e* = lato esterno; *i* = lato interno.



## b) Secondo Verga e Sala.

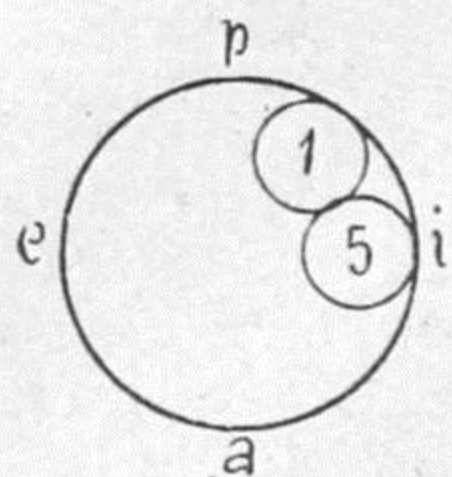


Fig. 8.

1 = fibre per i mm. dell' *eminencia hypothenar*.  
 5 = » » il *flexor carpi ulnaris*.

## c) Secondo i risultati delle nostre esperienze.

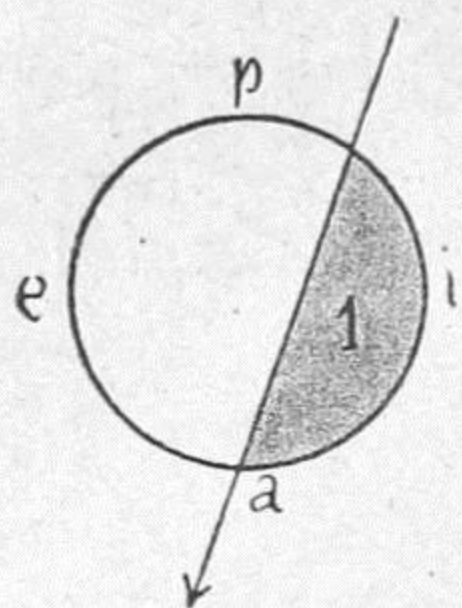


Fig. 9.

1 = paralisi dei mm. dell' *eminencia ipothenar* e del IV interosseo dorsale. (Oss. personale I).

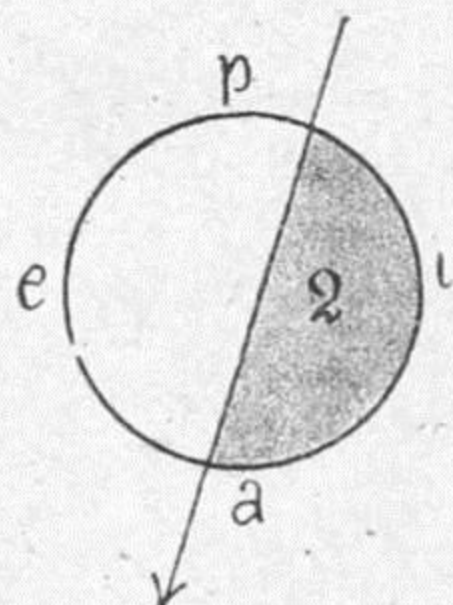


Fig. 10.

= paralisi del m. *adductor pollicis*. (Oss. personale II).

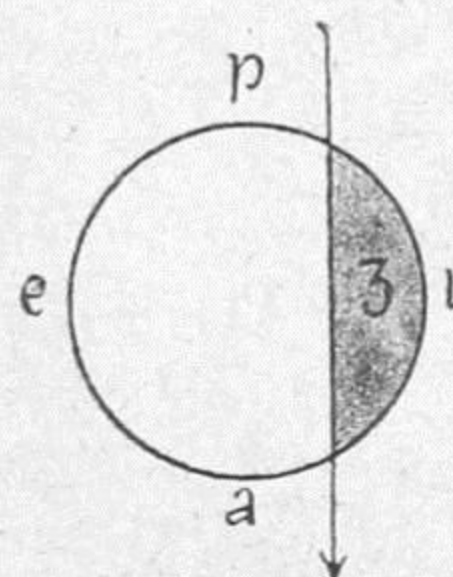


Fig. 11.

3 = paralisi dei mm. dell' *eminencia ipothenar*, del III e IV interosseo dorsale. (Oss. personale III).

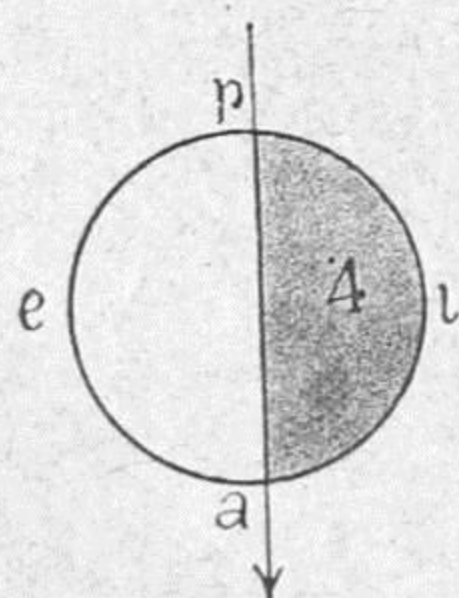


Fig. 12.

4 = paralisi dei mm. dell' *eminencia ipothenar*, degli interossei dorsali e dell' *adductor pollicis*. (Oss. personale IV).

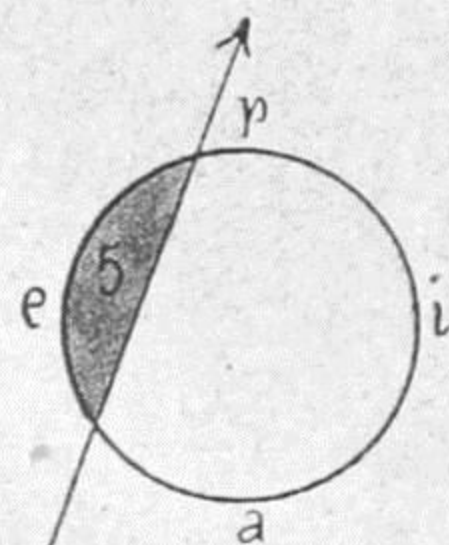


Fig. 13

5 = paralisi dei mm. dell' *eminencia ipothenar*, di tutti gli interossei dorsali e dell' *adductor pollicis*.



*Nervus radialis. (Schema della localizzazione delle rispettive fibre nervose destinate ai singoli gruppi muscolari).*

a) Secondo Marie e Meige.

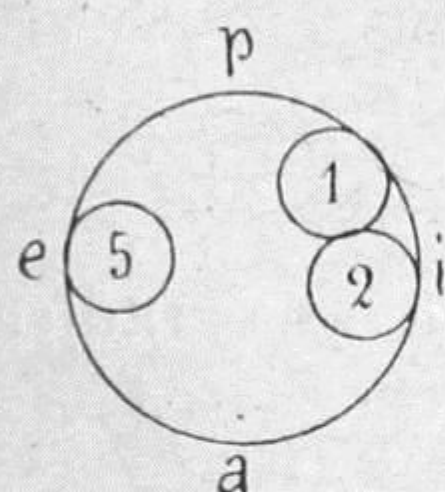


Fig. 14.

- 1 = fibre per i mm. *extensores digitorum manus*.  
 2 = » » » » *carpi*.  
 5 = » » » » *supinatores*.

b) Secondo Dejerine e Mouzon.

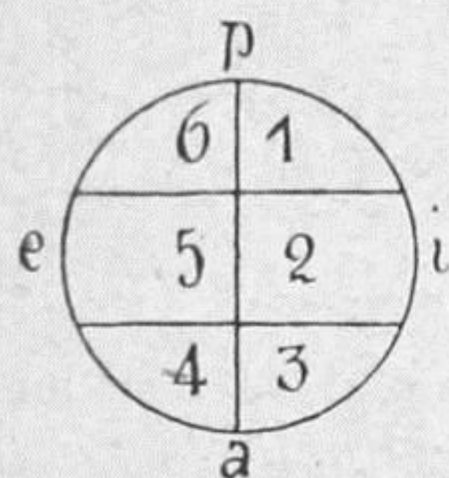


Fig. 15.

- 4 = fibre per il r. *cutaneus (anterior) antibr.*  
 5 = » » il m. *supinator longus*.  
 6 = » » gli *extens. carpi radiales*.  
 1 = » » il m. *supinator brevis*.  
 2 = » » il m. *ext. dig. communis*.  
 3 = » » » *carpi ulnaris*.

c) Secondo i risultati delle nostre esperienze.

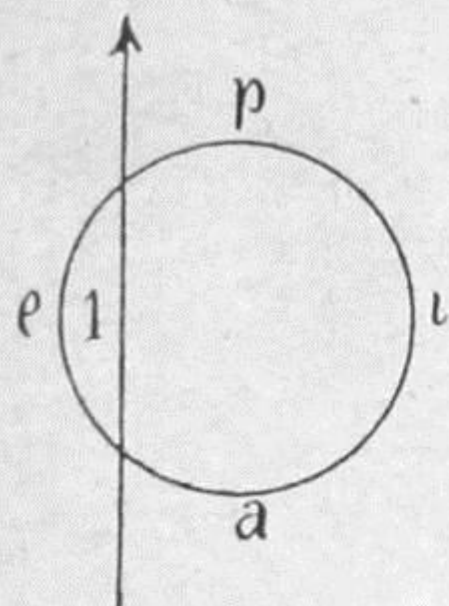


Fig. 16.

- 1 = paralisi dell'*ext. dig. communis* e dell'*ext. dig. minimi* (Oss. personale XXX).

*Truncus ischiadici dell'uomo. (Schema della localizzazione delle fibre nervose destinate ai singoli gruppi muscolari).*

a) Secondo Marie e Meige.

alla natica

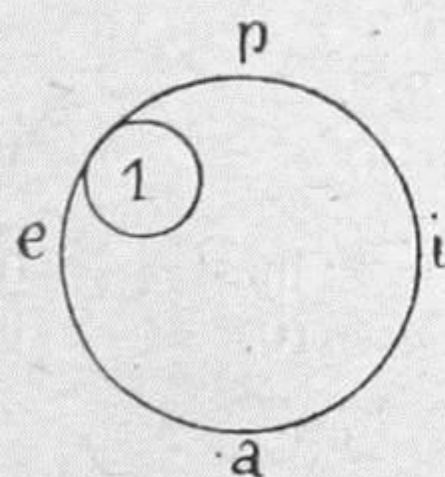


Fig. 17.

- 1 = fibre destinate ai mm. della regione antero-esterna della gamba e al pedidio (n. *peroneus comm.*).

alla coscia

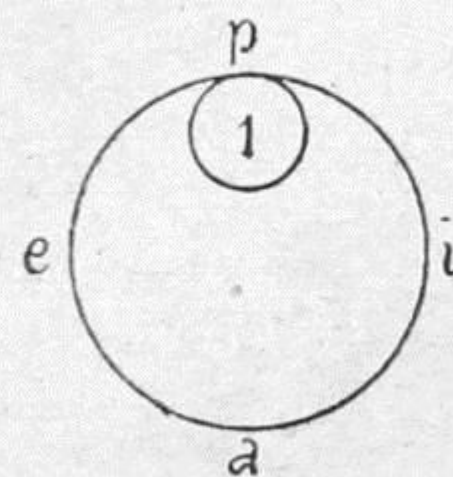


Fig. 19.



## b) Secondo Verga e Sala (fig. 18).

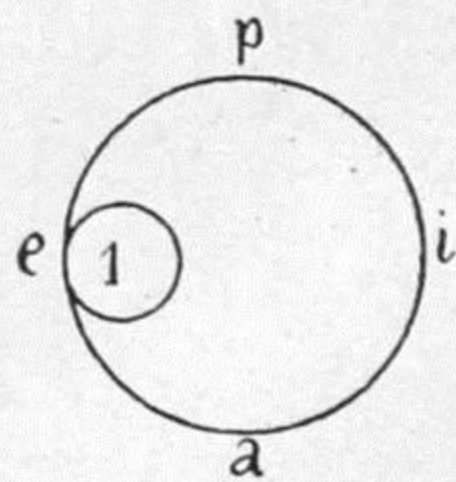


Fig. 18.

1 = fibre destinate ai mm. della regione antero-esterna della gamba e al pedidio (*n. peroneus comm.*).

## c) Secondo i risultati delle nostre esperienze [per lesione alla radice della coscia].

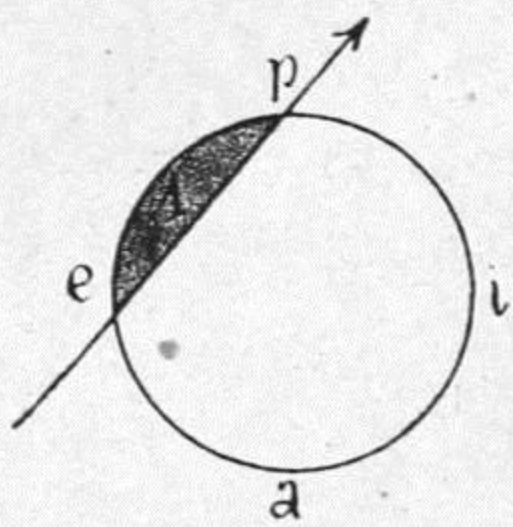


Fig. 20.

1 = paralisi dei mm. innervati dal *peroneus comm.* (Oss. personale II).

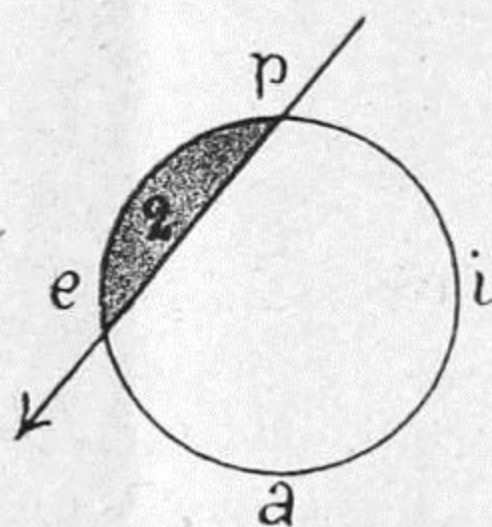


Fig. 21.

2 = paralisi dei mm. innervati dal *tibialis* e di una parte di quelli innervati dal *peroneus comm.* (Oss. personale XIV).

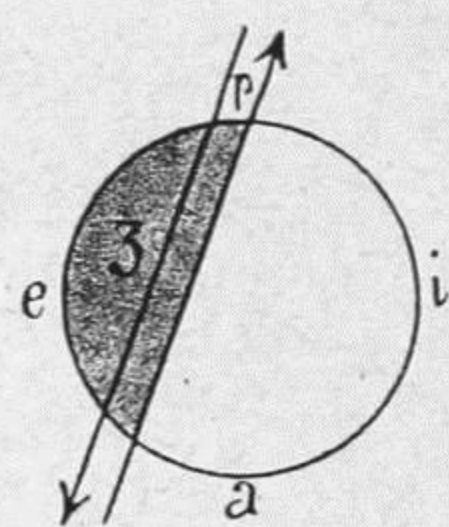


Fig. 22.

3 = paralisi dei mm. innervati dal *tibialis*. (Oss. personali IV e X).

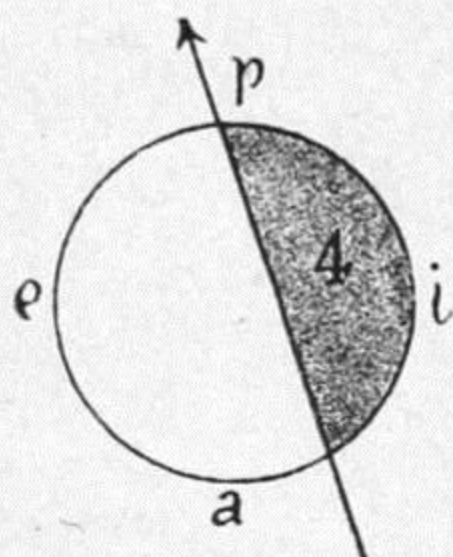


Fig. 23.

4 = paralisi dei mm. innervati dal *n. peroneus comm.* (Oss. personale VI).

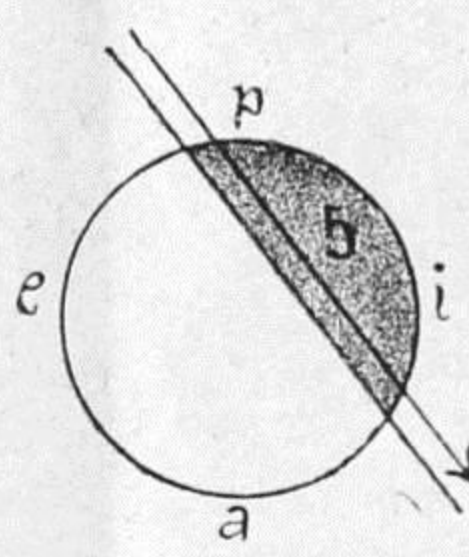


Fig. 24.

5 = paralisi dei mm. innervati dal *n. peroneus comm.* (Oss. personali XI e XII).

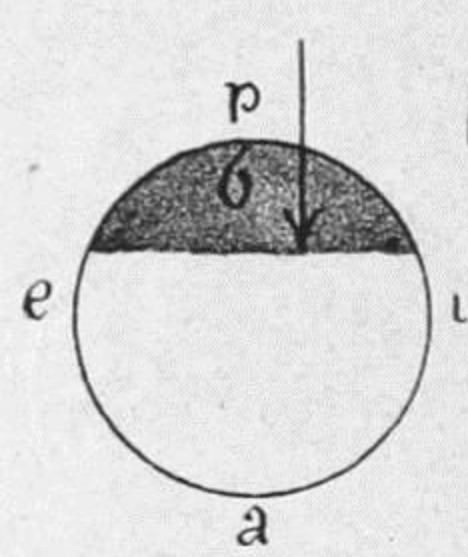


Fig. 25.

6 = paralisi dei mm. innervati dal *tibialis* e di una parte di quelli innervati dal *n. peroneus comm.* (Oss. personale XVII).

## [per lesione al terzo superiore della coscia]

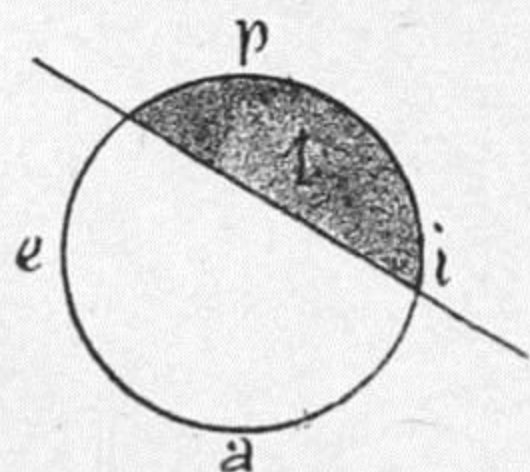


Fig. 26.

1 = paralisi dei mm. innervati dal *n. tibialis*. (Oss. personale I).

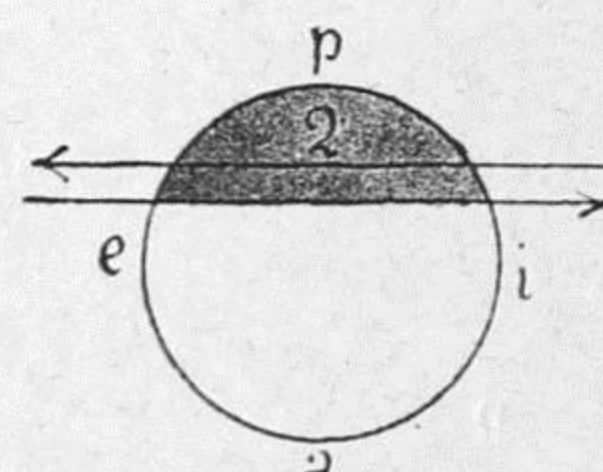


Fig. 27.

2 = paralisi dei mm. innervati dal *n. peroneus comm.* (Oss. personali V e VII).



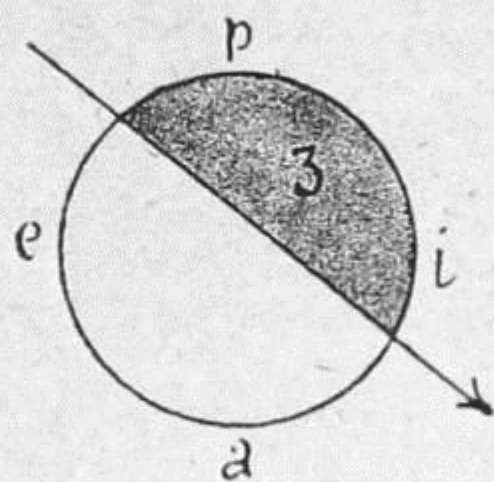


Fig. 28.

3 = paralisi dei mm. innervati dal  
*n. peroneus comm.* (Oss. pers. IX).

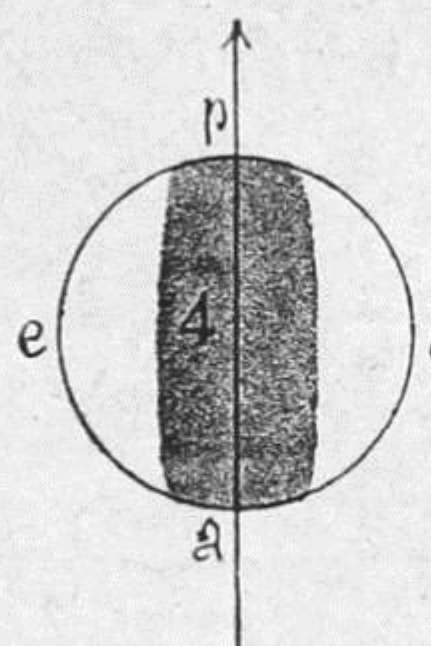


Fig. 29.

4 = paralisi dei mm. innervati dal *n.*  
*peroneus comm.* (Oss. pers. XII).

[per lesione al terzo medio della coscia]

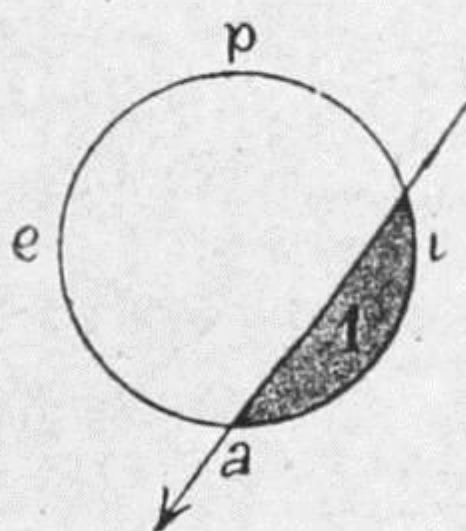


Fig. 30.

1 = paralisi dei mm. innervati dal  
*n. peroneus comm.* e sindrome  
causalgica del *n. tibialis*. (Oss.  
personale XV).

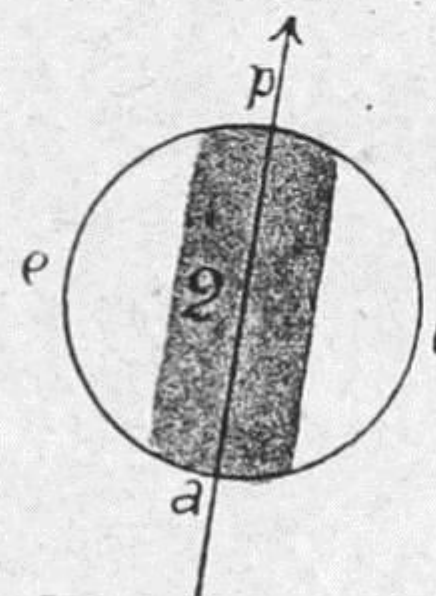


Fig. 31.

2 = paralisi dei mm. innervati dal  
*n. peroneus comm.* e di una parte  
di quelli innervati dal *tibialis*.  
(Oss. personale XVI).

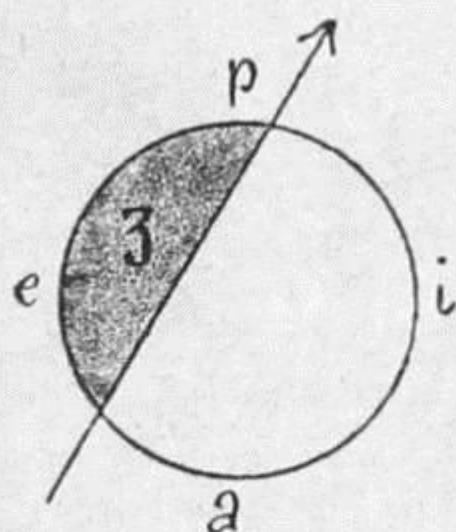


Fig. 32.

3 = paralisi dei mm. innervati dal  
*tibialis*. (Oss. personale III).

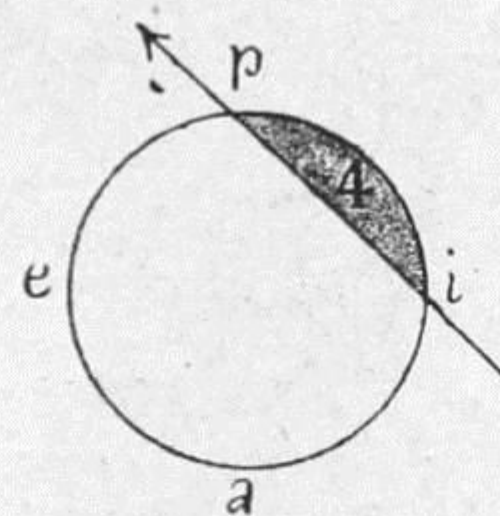


Fig. 33.

4 = paralisi dei mm. innervati dal  
*peroneus comm.* e di una parte  
di quelli innervati dal *n. tibialis*.  
(Oss. personale VIII).

*N. Peroneus communis.* (Schema della localizzazione delle rispettive fibre nervose  
destinate ai singoli gruppi muscolari).

a) secondo Marie e Meige.

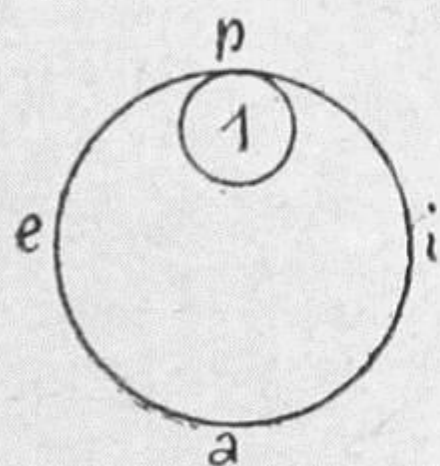


Fig. 34.

1 = fibre destinate ai mm. peronieri.



## b) secondo Mauclaire.

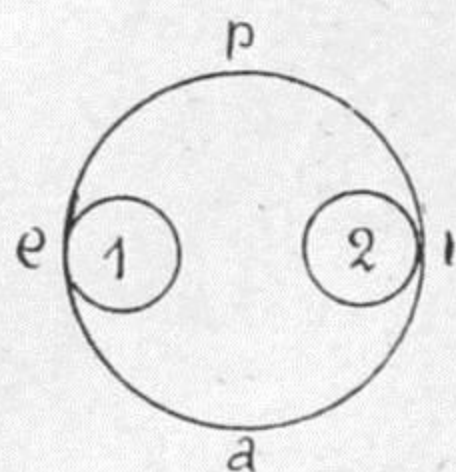


Fig. 35.

- 1 = fibre destinate ai mm. peronieri.  
 2 = » » al m. tibialis ant. e agli extensores pedis.

## c) secondo Tinel

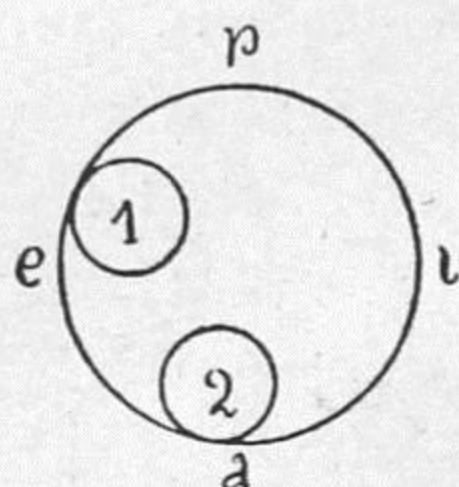


Fig. 36.

- 1 = fibre destinate ai mm. peronieri.  
 2 = » » ai mm. tibialis ant., ext. dig. comm. long. et brev. e all'ext. hall. long.

## d) secondo i risultati delle nostre esperienze.

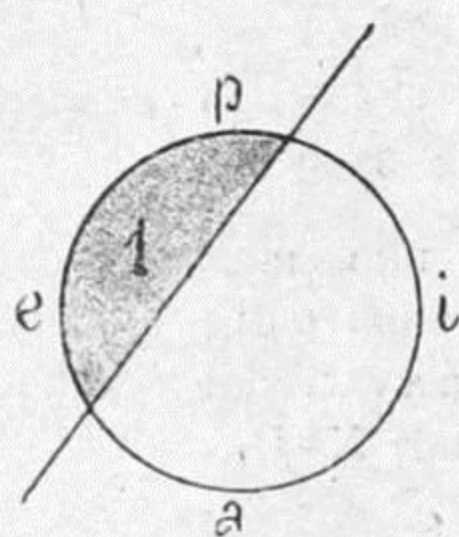


Fig. 37.

- 1 = paralisi del m. ext. hall. long. e del m. ext. dig. comm. brev. (Oss. personali XVIII, XIX, XX).

*N. Tibialis. (Schema della localizzazione delle rispettive fibre nervose destinate ai singoli gruppi muscolari).*

## a) secondo Marie e Meige.

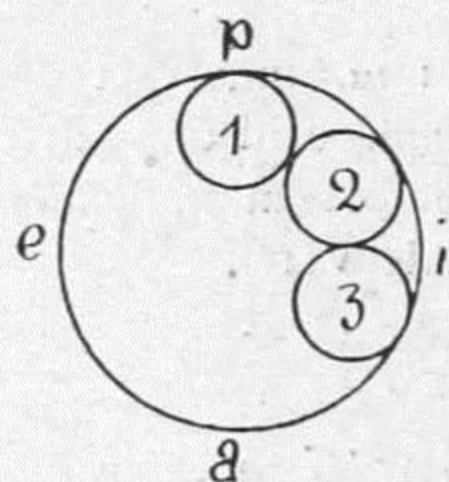


Fig. 38.

- 1 = fibre destinate al m. triceps surae.  
 2 = » » ai mm. flex. digit. comm. pedis.  
 3 = » » al m. tibialis posticus.

## b) secondo Mauclaire.

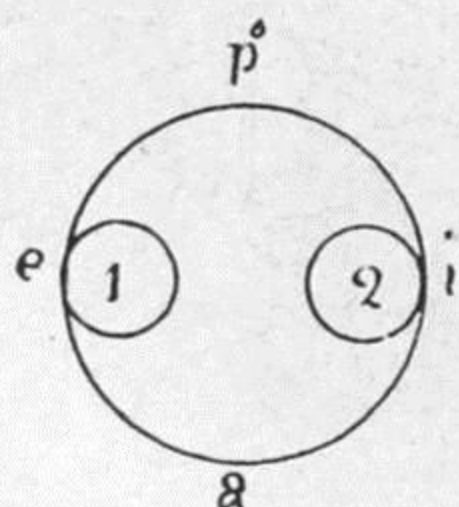


Fig. 39.

- 1 = fibre destinate al m. triceps surae.  
 2 = » » ai mm. flex. digit. comm. pedis.



Allo scopo d'integrare i risultati delle nostre osservazioni cliniche sui feriti di guerra, abbiamo creduto opportuno di produrre sperimentalmente nei cani lesioni interessanti una parte soltanto della circonferenza dei tronchi nervosi che finora hanno offerto il quadro delle paralisi dissociate: ciò che finora nessuno degli AA. che ci hanno preceduto aveva fatto.

A tale scopo abbiamo praticato a diversi cani un'incisione incompleta, ora sur un lato ora sull'altro, del *truncus n. ischiadici*, del *n. medianus* e del *n. ulnaris*. Quindi dopo avere accuratamente osservati i disturbi di moto così provocati, abbiamo sacrificato l'animale per istudiare col metodo di Marchi le degenerazioni prodotte nelle porzioni prossimali e distali (rispetto alla ferita) del nervo leso.

Pubblichiamo qui, *per extensum*, i relativi protocolli clinici, insieme coi reperti microscopici dei nervi incisi.

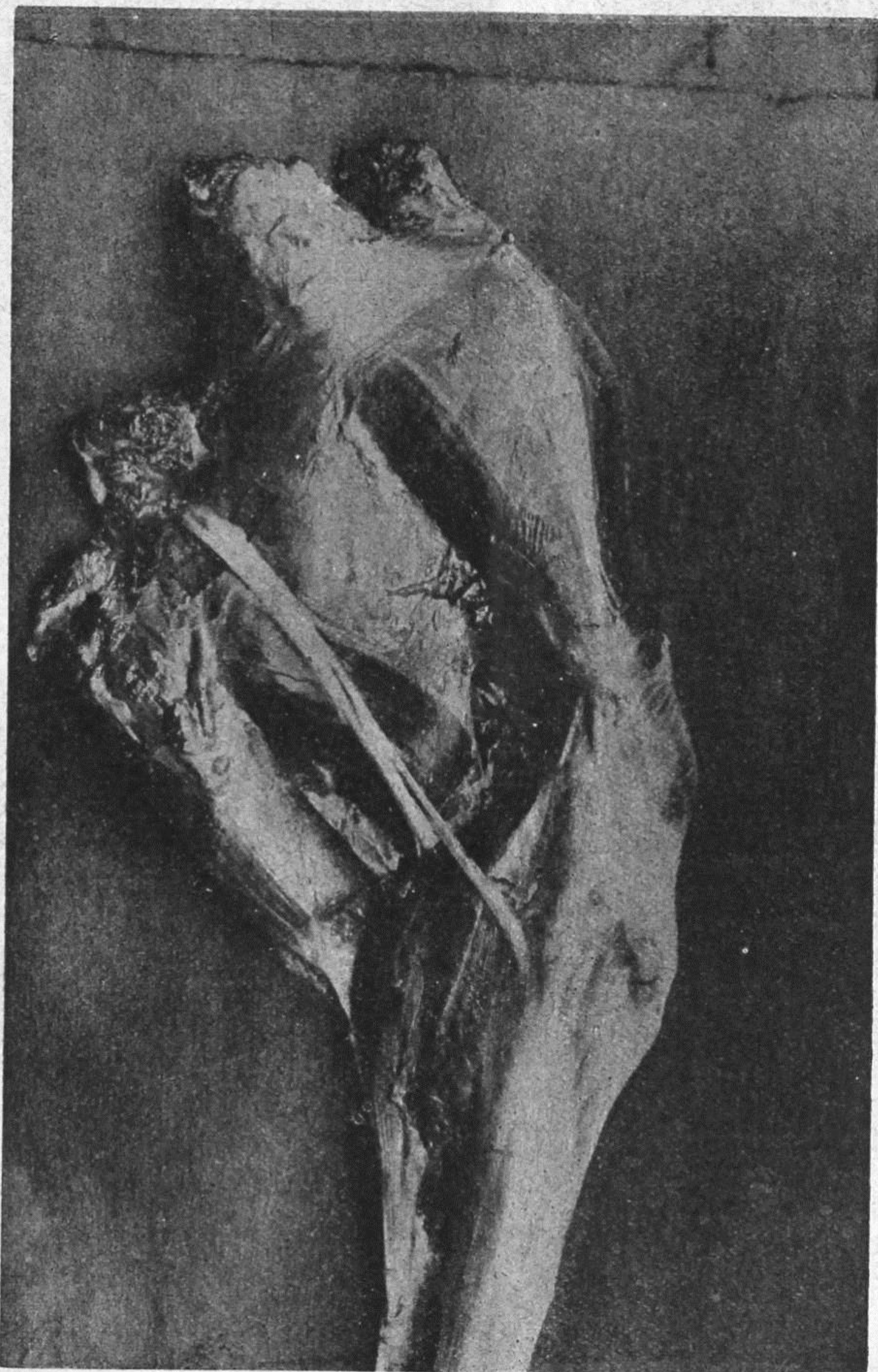


Fig. 40. — Taglio trasverso operatorio della metà laterale del *n. ischiadicus dexter*

ESPERIENZA 1<sup>a</sup> (Cane A). Taglio trasverso della metà laterale dell'*ischiadicus d.* — Il 5 novembre 1918 si seziona trasversalmente la metà esterna dello sciatico



destro, in corrispondenza del terzo medio della coscia. La ferita operatoria guarisce rapidamente per *primam*.

A sei giorni di distanza dall'operazione l'esame obbiettivo dà i seguenti risultati:

Quando l'animale sta ritto sulle quattro zampe notasi che l'apertura formata dal piano dorsale delle dita col piano dorsale della regione dei metatarsi è a destra un po' più ampia che a sinistra. Tenendo l'animale sospeso per le zampe anteriori, le dita della zampa posteriore destra conservano un atteggiamento di permanente flessione, mentre a sinistra sono in estensione; notasi, inoltre, che l'apertura formata dalla superficie dorsale delle ossa tarsiche, con la superficie anteriore della gamba, a destra è un po' più ampia che a sinistra.

Facendo camminare l'animale sulle quattro zampe non si osserva altro che un lievissimo *steppage* a destra. Facendolo, invece, camminare sulle due zampe posteriori, si osserva, che mentre a sinistra le dita sono estese, e ad ogni passo l'animale le poggia sul suolo sempre con la superficie plantare, quelle dell'arto posteriore destro sono permanentemente flesse; e nello spostamento in avanti della zampa si arrovesciano ancora di più plantarmente, per modo che l'animale da questo lato incede strisciandole dorsalmente sul suolo.

Stimolando, sia con la corrente faradica che con la galvanica, il tronco dell'*ischiadicus*, alla radice della coscia, si ha, come risposta costante, a destra flessione delle dita, a sinistra prevalentemente estensione delle medesime. Eccitando il *n. peroneus comm.* destro (lato operato) si ottiene la flessione (mai la estensione) delle dita; eccitando, invece, quello di sinistra si ha sempre la estensione. La stimolazione elettrica del *n. tibialis*, sia a destra che a sinistra, provoca sempre la flessione delle dita.

Gli stessi fatti obbiettivi si constatano al 18° giorno dell'operazione, quando si sacrifica l'animale.

*Obductio.* — Messo a nudo lo sciatico e i suoi rami terminali, si osserva in corrispondenza della parte media del tronco nervoso, dal suo lato esterno, una piccola sporgenza, di consistenza dura, corrispondente esattamente al punto della sezione operatoria (Fig. 40).

Si preleva un piccolo tratto del nervo subito al disotto della sporgenza anzidetta, e due altre piccole porzioni, l'una del *n. peroneus comm.*, l'altra del *n. tibialis*, e si pongono nella miscela di bicromato potassico e formalina, per trattarle secondo il metodo di Marchi.

*Esame istologico.* — In un taglio prossimale (alla sezione fatta sul tronco) si osserva la sezione trasversale di n. 7 fascicoli, dei quali due considerevolmente più voluminosi degli altri. Attorno alla sezione del fascicolo più voluminoso si dispongono tre fascetti di minor volume; un altro, ancora più piccolo, è situato fra i due di maggior volume; un terzo, infine, è sito al lato esterno del secondo dei fascicoli maggiori. Dei due fascicoli più voluminosi, il più esterno, cioè quello che presenta una superficie di sezione minore, come pure il piccolo fascetto posto lateralmente rispetto a questo, mostrano una degenerazione completa delle loro fibre nervose, mentre integre appaiono le fibre appartenenti agli altri 5 fascicoli (Fig. 41).

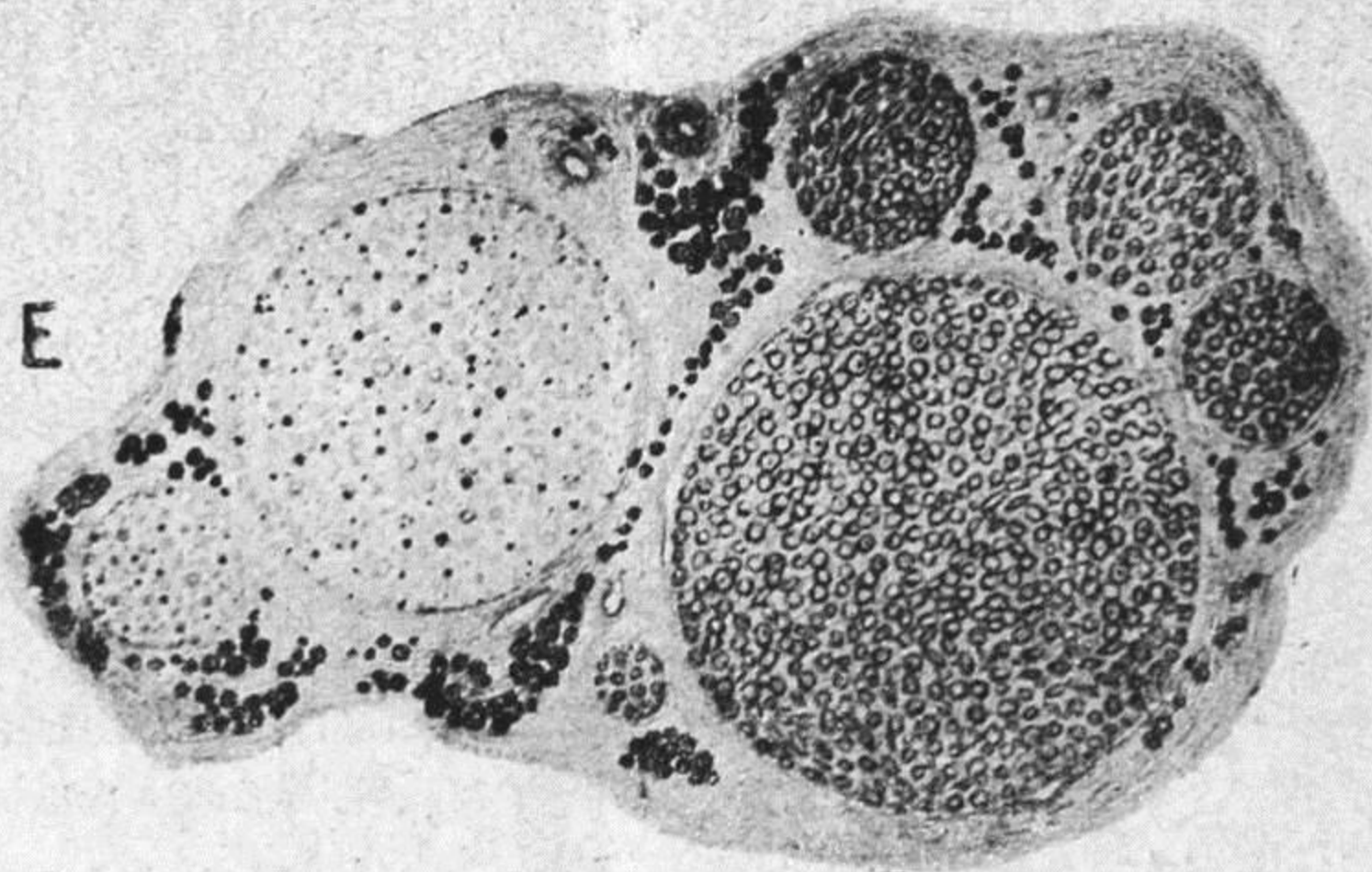


Fig. 41. — Cane A - Sezione trasversale del *truncus ischiadici dexteri*, al disotto del taglio operatorio (veg. fig. 40).



Il numero dei fascetti, la loro disposizione, come pure i processi di degenerazione, sono sempre gli stessi anche quando si esaminano le sezioni più distali del tronco nervoso.

In un taglio prossimale del *n. peroneus comm.* si osserva la sezione trasversa di n. 3 fascicoli, due dei quali più voluminosi dell'altro, tutti e tre situati sullo stesso piano trasversale. Le fibre costitutive dei singoli fascetti sono tutte completamente degenerate: alcune hanno una tinta gialliccia sbiadita, altre sono sostituite da punticini neri (Fig. 42).

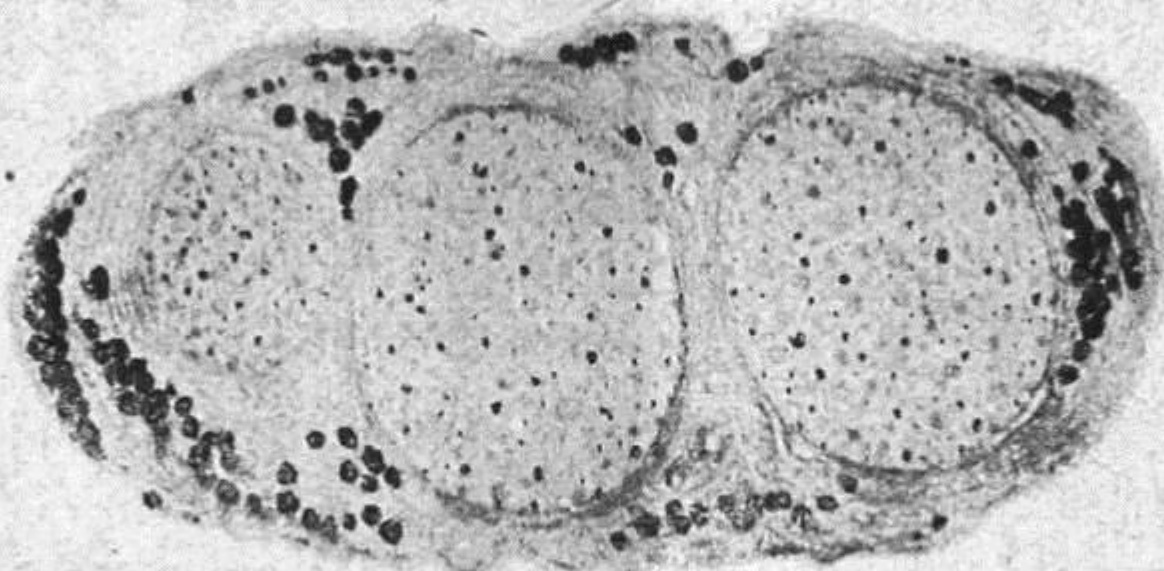


Fig. 42. — Cane A. — Sezione trasversa del *n. peroneus* (taglio della sua porzione prossimale).

In tagli ancora più distali di questo nervo si osserva successivamente la sezione trasversa di n. 4, poi di n. 6, infine di n. 8 fascicoli, le cui fibre nervose sono tutte colpite da un processo di grave degenerazione.

In un taglio prossimale del *n. tibialis* si osserva la sezione trasversa di n. 16 fascicoli, di varia grandezza, di colorito giallastro, disposti prevalentemente sopra un piano trasversale. Le fibre nervose costitutive dei singoli fascetti appaiono del tutto integre (Fig. 43).

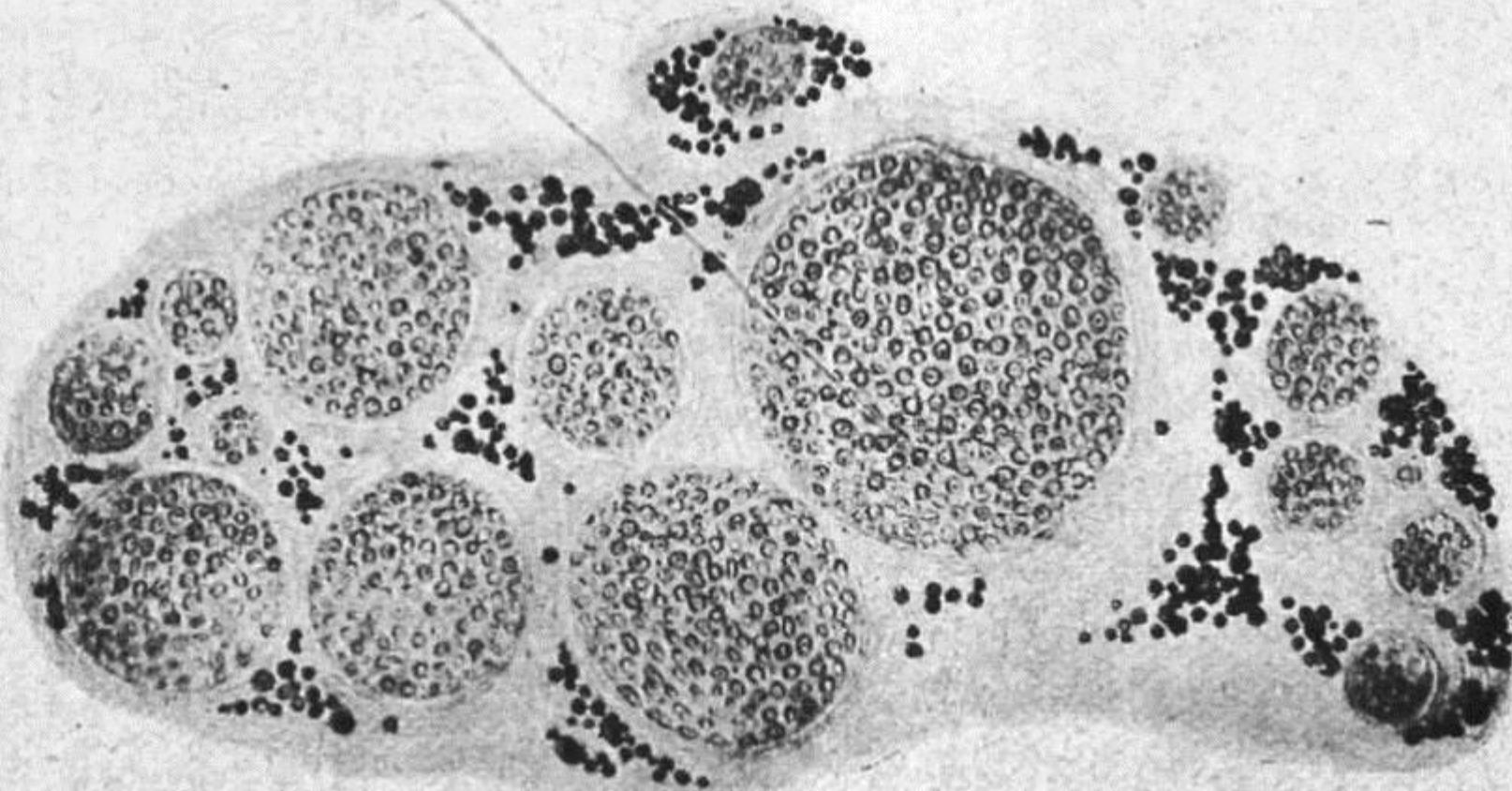


Fig. 43. — Cane A. — Sezione trasversa del *n. tibialis* (taglio della sua porzione prossimale).

ESPERIENZA 2<sup>a</sup> (Cane B). *Taglio trasverso della metà mediale dell'ischiodicus d.* — Il 5 novembre 1918 si seziona la metà interna dello sciatico destro, in corrispondenza del terzo superiore della coscia. La ferita operatoria guarisce rapidamente per *primam*.

Esaminando l'animale a sette giorni di distanza dall'operazione si nota, quando esso sta ritto sulle quattro zampe, che il peso del tronco tende a gravitare sull'arto posteriore sinistro, e che la superficie posteriore del piede di questo arto poggia quasi completamente sul suolo. Tenendo l'animale sospeso per le zampe anteriori si osserva che a destra le dita della zampa posteriore sono estese, a sinistra, invece, leggermente flesse.

Pungendo con uno spillo ora l'arto posteriore sinistro, ora il destro, si constata che a sinistra alla puntura segue una rapida flessione della gamba, con estensione del piede e lieve flessione delle dita; a destra anche una rapida flessione della gamba con estensione del piede, ma senza contemporanea flessione delle dita. Se si flettono passivamente le dita, e poi si abbandonano a loro stesse, a destra ritornano immediatamente in estensione mentre a sinistra restano per qualche secondo ancora flesse.

Facendo camminare l'animale sulle quattro zampe, o sulle posteriori sol-



tanto, non si nota altro che una lieve tendenza del tronco a gravitare sull'arto posteriore sinistro.

Stimolando, sia con la faradica che con la galvanica, il *truncus ischiadici* alla radice della coscia, o il *n. peroneus comm.* alla parte inferiore di questa, si ottiene costantemente, sia a D. che a S., la estensione delle dita: non esistono fra i due lai differenze quantitative per lo meno apprezzabili. La stimolazione (elettrica) del *n. tibialis*, tanto con la faradica che con la galvanica, provoca da ambo i lati, flessione delle dita; però, per ottenere a destra la stessa risposta che a sinistra, occorre un'intensità di corrente molto maggiore. Difatti, per ottenere la contrazione minima, si devono impiegare per il

*n. tibialis* destro: eccitabilità faradica, 45 mm. (distanza dei rocchetti);

» galvanica, 12 ma.

*n. tibialis* sinistro: eccitabilità faradica, 126 mm.

» galvanica, 3 ma.

Gli stessi fatti si constatano al 18° giorno dall'operazione, in cui si sacrifica l'animale.

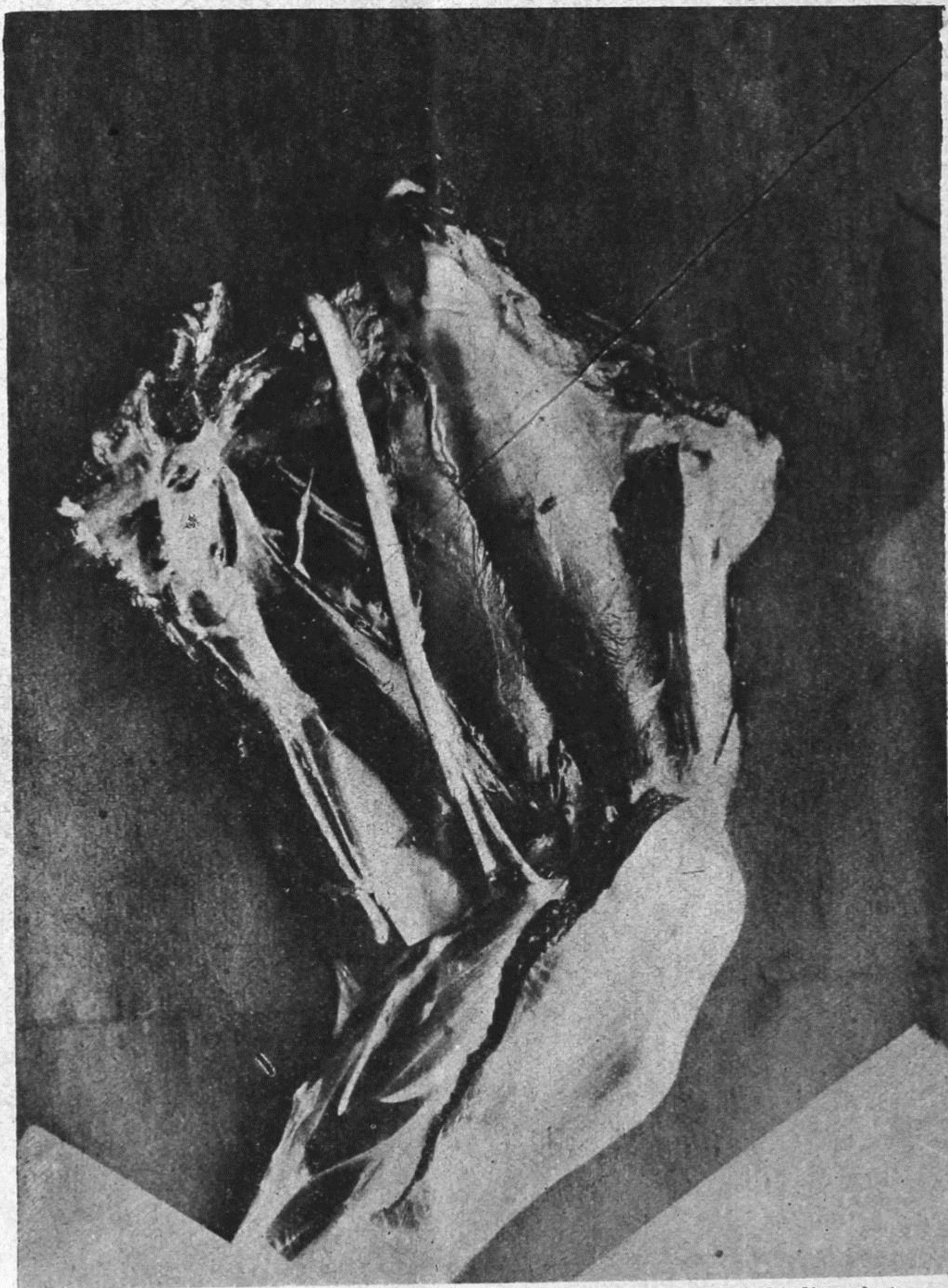


Fig. 44. — Taglio trasverso operatorio della metà interna del *n. ischiadicus dexter*.

*Obductio.* — Messo a nudo lo sciatico e i suoi rami terminali, si osserva al terzo superiore del tronco nervoso, in corrispondenza della sua faccia mediale,



una piccola sporgenza, di consistenza dura, che corrisponde esattamente al punto della sezione operatoria (Fig. 44).

Si preleva un piccolo tratto del nervo, al disotto della sporgenza anzidetta, e due altre piccole porzioni, l'una del *n. peroneus comm.*, l'altra del *n. tibialis*, e si pongono nella miscela di bicromato potassico e formalina, per trattarle con la reazione di Marchi.

*Esame istologico.* — In un taglio prossimale (alla sezione fatta sul tronco) si osserva la sezione trasversale di due fascicoli, dei quali l'uno molto più grosso dell'altro. Il fascicolo più piccolo, e che chiameremo laterale, non fa rilevare, anche con forte ingrandimento, alcun processo degenerativo a carico delle fibre nervose che lo costituiscono; mentre grave e diffusa è la degenerazione che colpisce quelle appartenenti al fascicolo più grosso.

In tagli distali si osserva che accanto al fascicolo più grosso vanno mano mano comparendo altri fascicoli minori, per modo che in tagli ancora più distali il numero totale delle superfici di sezione dei singoli fascicoli raggiunge il numero di cinque. Le fibre nervose di questi fascicoli accessori sono anch'esse per la massima parte degenerate; sempre integre, invece appaiono quelle costitutive il fascicolo laterale (Fig. 45).

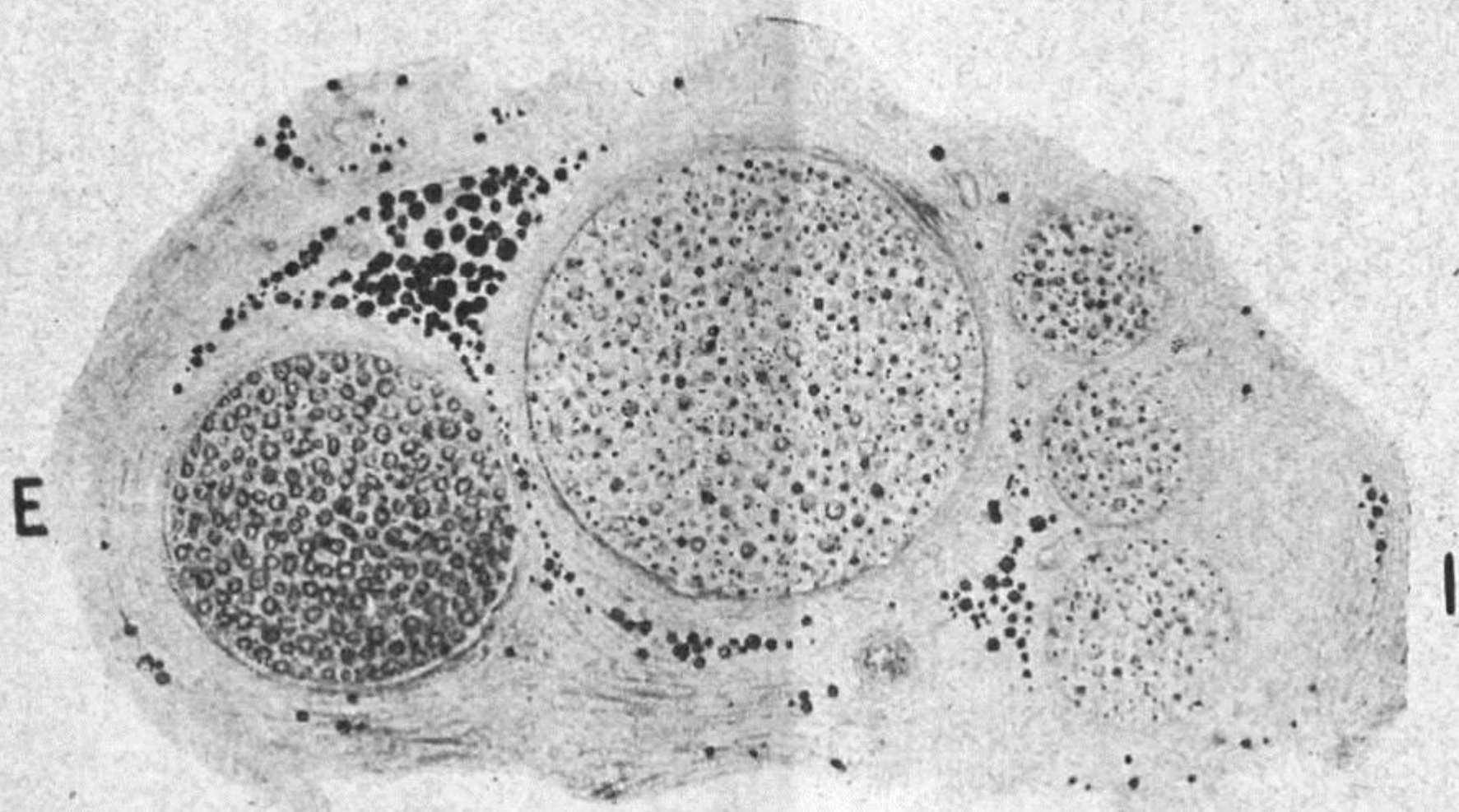


Fig. 45. — Cane B. — Sezione trasversale del *truncus ischiadici dexteri*, al disotto del taglio operatorio (veg. fig. 44)

Le fibre nervose appartenenti alle sezioni trasversali del *n. peroneus comm.*, sia prossimali che distali, non presentano traccia alcuna di degenerazione (Fig. 46).

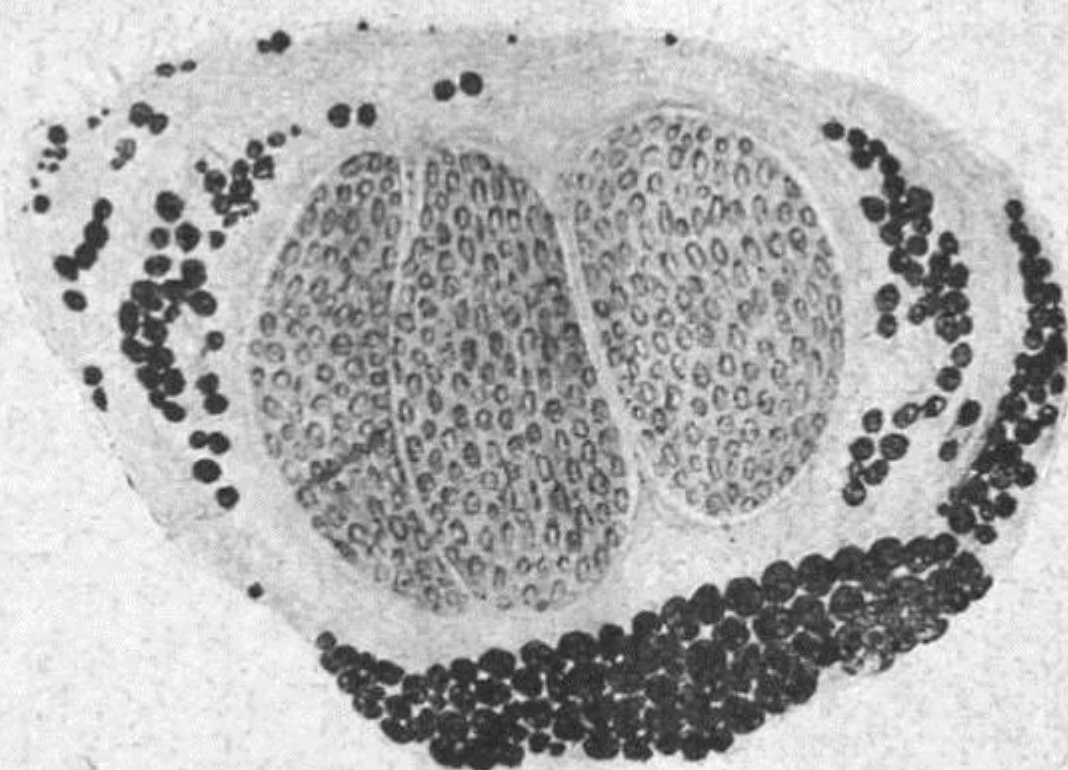


Fig. 46 — Cane B. — Sezione trasversale del *n. peroneus* (taglio della sua porzione prossimale).

Le fibre nervose appartenenti alle sezioni trasversali del *n. tibialis*, tanto prossimali che distali, presentano, invece, degenerazioni gravi e diffuse: fra mezzo, però, alle fibre degenerate se ne riscontrano ancora alcune del tutto integre, soprattutto nel grosso fascio centrale, mentre quelle dei fascicoli minori appaiono quasi tutte degenerate. (Fig. 47).

L'esame di queste sezioni fa inoltre constatare che il numero dei fascicoli va aumentando man mano che dai tagli prossimali si procede verso i distali, e



che la disposizione fondamentale dei fascicoli stessi, come pure la degenerazione delle loro fibre nervose, resta topograficamente la stessa.

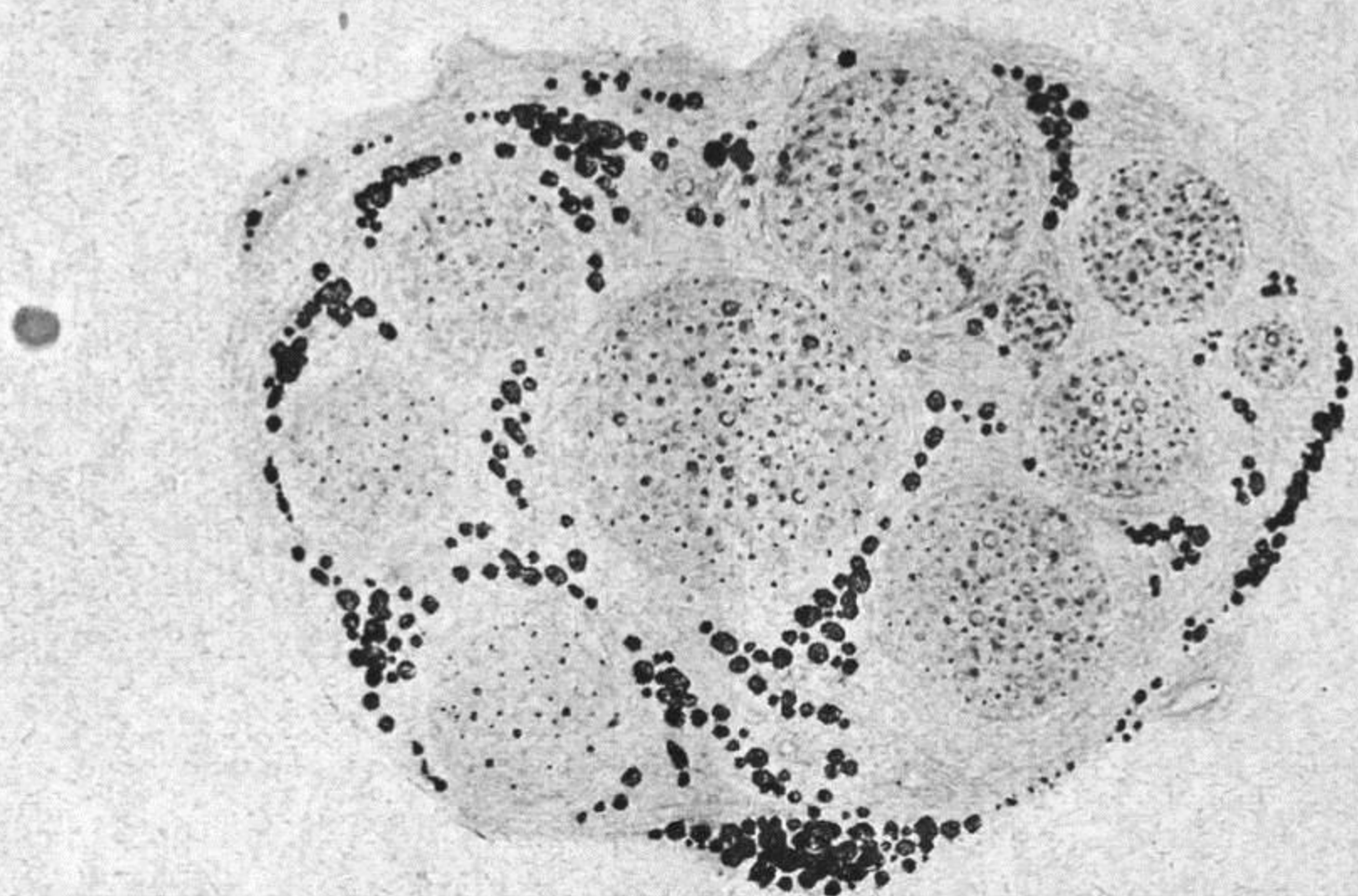


Fig. 47. — Cane B. — Sezione trasversa del *n. tibialis* (taglio della sua porzione distale).

ESPERIENZA 3<sup>a</sup> (Cane C). *Taglio trasverso della metà anteriore dell'ischiadicus dexter.* — L'8 novembre 1918 si seziona trasversalmente la superficie anteriore dello sciatico destro, in corrispondenza del terzo medio della coscia. La ferita operatoria guarisce rapidamente per *primam*.

Esaminando l'animale a sette giorni di distanza dall'operazione nulla di anormale si rileva sia quando esso sta ritto sulle quattro zampe, che quando lo si tien sospeso per le zampe anteriori, o quando cammina con tutte e quattro o con le posteriori soltanto.

Eccitando il tronco dello sciatico alla radice della coscia, sia con la faradica che con la galvanica, si ottiene per risposta, tanto a destra che a sinistra, flessione della gamba, con estensione del piede e delle dita. Stimolando il *n. peroneus comm.* si ottiene costantemente estensione del piede e delle dita, d'ambo i lati: a sinistra, però, il movimento è più esteso che a destra. Stimolando il *n. tibialis* si ottiene flessione delle dita, sia a sinistra che a destra; da questo lato però, il movimento non solo è meno esteso, ma occorre un'intensità di corrente maggiore che dall'altro.

Gli stessi fatti si constataano al 18° giorno dall'operazione, in cui si sacrifica l'animale.

*Obductio.* — Messo a nudo lo sciatico destro e i suoi rami terminali si osserva alla parte media del tronco nervoso, in corrispondenza della sua faccia anteriore, una piccola sporgenza, di consistenza dura, e che corrisponde esattamente al punto della sezione operatoria. (Fig. 48).

Tale sporgenza aveva preso lievi aderenze coi tessuti circostanti.

Si preleva un piccolo tratto del nervo subito al disotto della sporgenza anzidetta, e due altre piccole porzioni, l'una del *n. peroneus comm.*, l'altra del *n. tibialis*, e si pongono nella miscela di bicromato potassico e formalina, per al-  
lestirli col metodo di Marchi.

*Esame istologico.* — In tagli prossimali dello sciatico (rispetto cioè alla sezione fatta sul tronco) si osservano due fascicoli, l'uno più grosso che chiameremo mediale, l'altro più piccolo che chiameremo laterale. Le fibre nervose che occupano la parte centrale e la periferia postero-esterna del fascicolo più grosso appaiono integre; in gran parte degenerate sono, invece, quelle situate alla periferia anteriore, e una piccola parte di quelle poste alla periferia postero-interna. Nel fascicolo laterale sono degenerate in gran numero le fibre nervose che occupano la periferia postero-esterna ed antero-interna; integre appaiono, invece, tutte le altre.

In tagli più distali notasi la comparsa di un terzo fascetto, posto all'esterno di quello laterale: le fibre nervose che lo costituiscono sono in gran parte degenerate. Nei due fasci di maggior volume il processo degenerativo colpisce le fibre nello stesso punto che nei tagli prossimali. (Fig. 49).



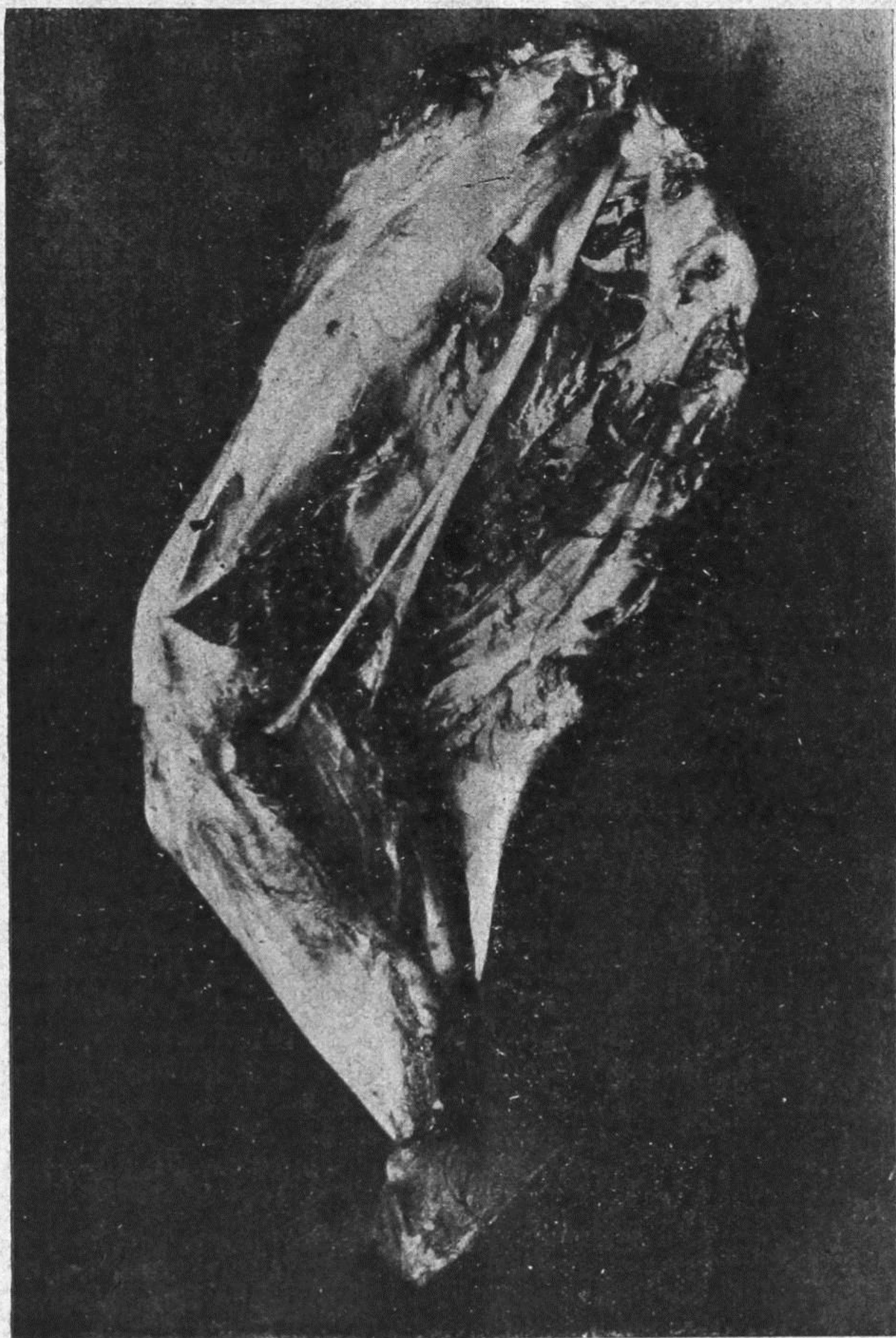


Fig. 48. — Taglio trasverso operatorio della metà anteriore del *n. ischiadicus dexter*.

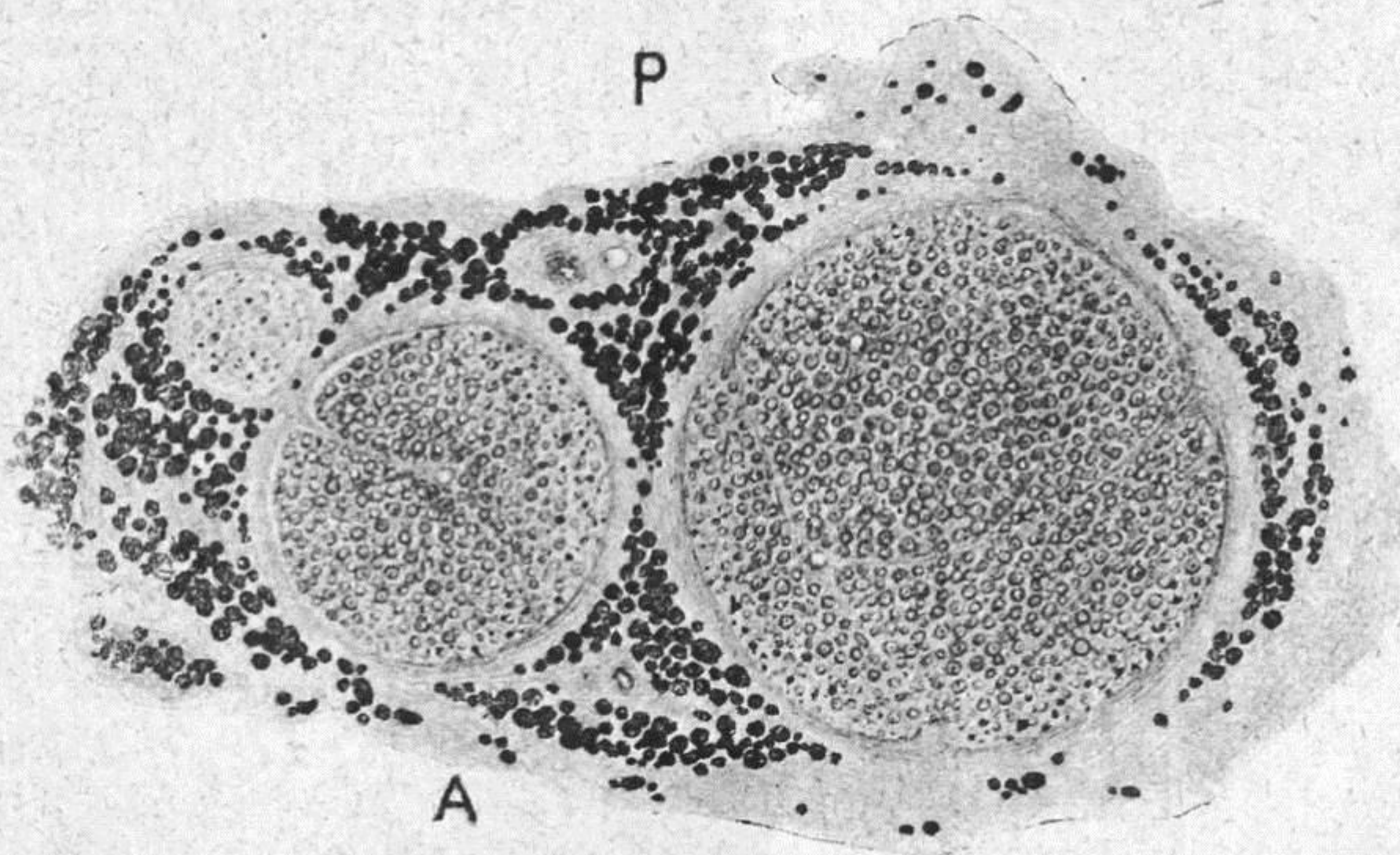


Fig. 49. — Cane C. — Sezione trasversa del *truncus ischiadici dexteri*, al disotto del taglio operatorio (veg. fig. 48).



In un taglio prossimale del *n. peroneus comm.*, si osserva la sezione trasversa di due fascetti, di dimensioni pressochè uguali. Le fibre nervose occupanti la parte antero-interna dell'uno e antero-esterna dell'altro sono in buona parte degenerate: le residuali appaiono quasi del tutto integre.

In tagli trasversi più distali dello stesso nervo si osservano sei, indi sette fascetti, uno dei quali molto più grosso degli altri. Il processo degenerativo colpisce un discreto numero di fibre nervose del fascetto più grosso, ed occupa a preferenza la parte antero-esterna; è anche evidente, ma meno accentuato, in due dei fascetti di mezzo, e di questi colpisce a preferenza la parte rivolta verso il fascio precedente. Nei fascicoli residui si scorge soltanto qua e là qualche fibra nervosa degenerata. (Fig. 50).

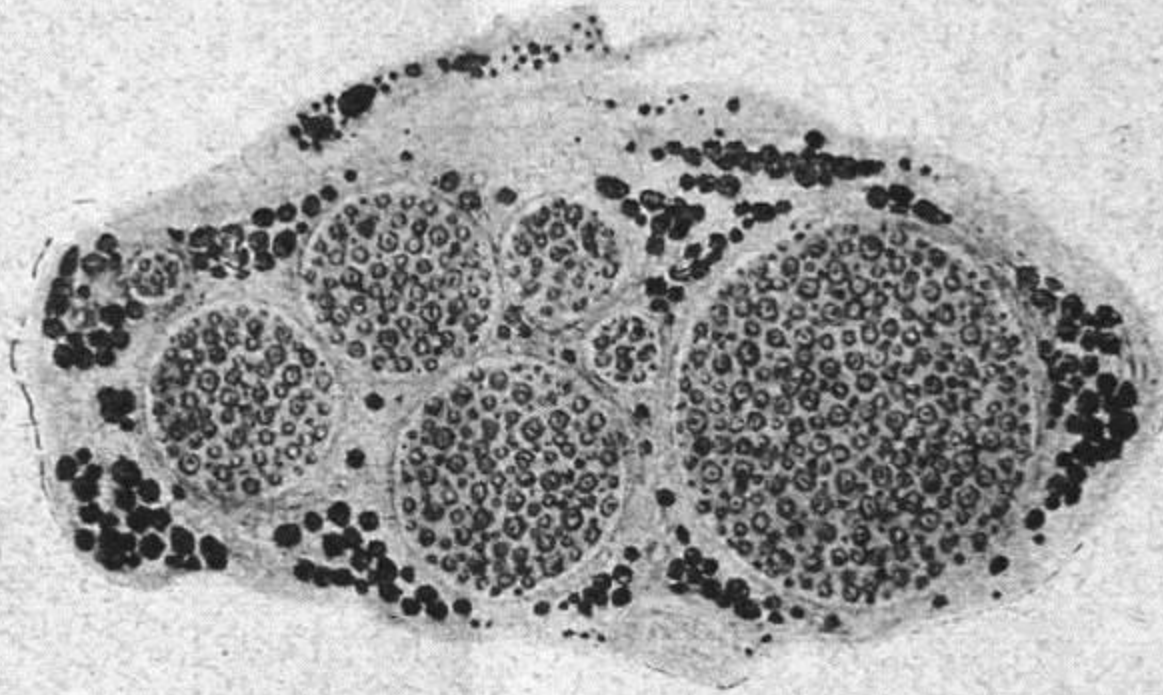


Fig. 50. — Cane C. — Sezione trasversa del *n. peroneus* (taglio della sua porzione distale).

In tagli trasversi prossimali del *n. tibialis* si osservano 12 fascetti, di varia grandezza. Tutti questi fascetti presentano qua e là fibre nervose degenerate; la degenerazione, però, è un po' più accentuata nei fascetti posti a maggiore distanza dal fascicolo di maggior volume. In tagli più distali si nota un graduale aumento del numero delle superfici di sezione dei fascicoli (da 12, cioè, a 16, a 18, a 21). La degenerazione delle fibre nervose, anche in questi tagli, mostra sempre la stessa estensione e pressochè la stessa localizzazione: essa, difatti, è sempre più accentuata nei fascetti posti a maggiore distanza dal fascicolo più voluminoso. (Fig. 51).

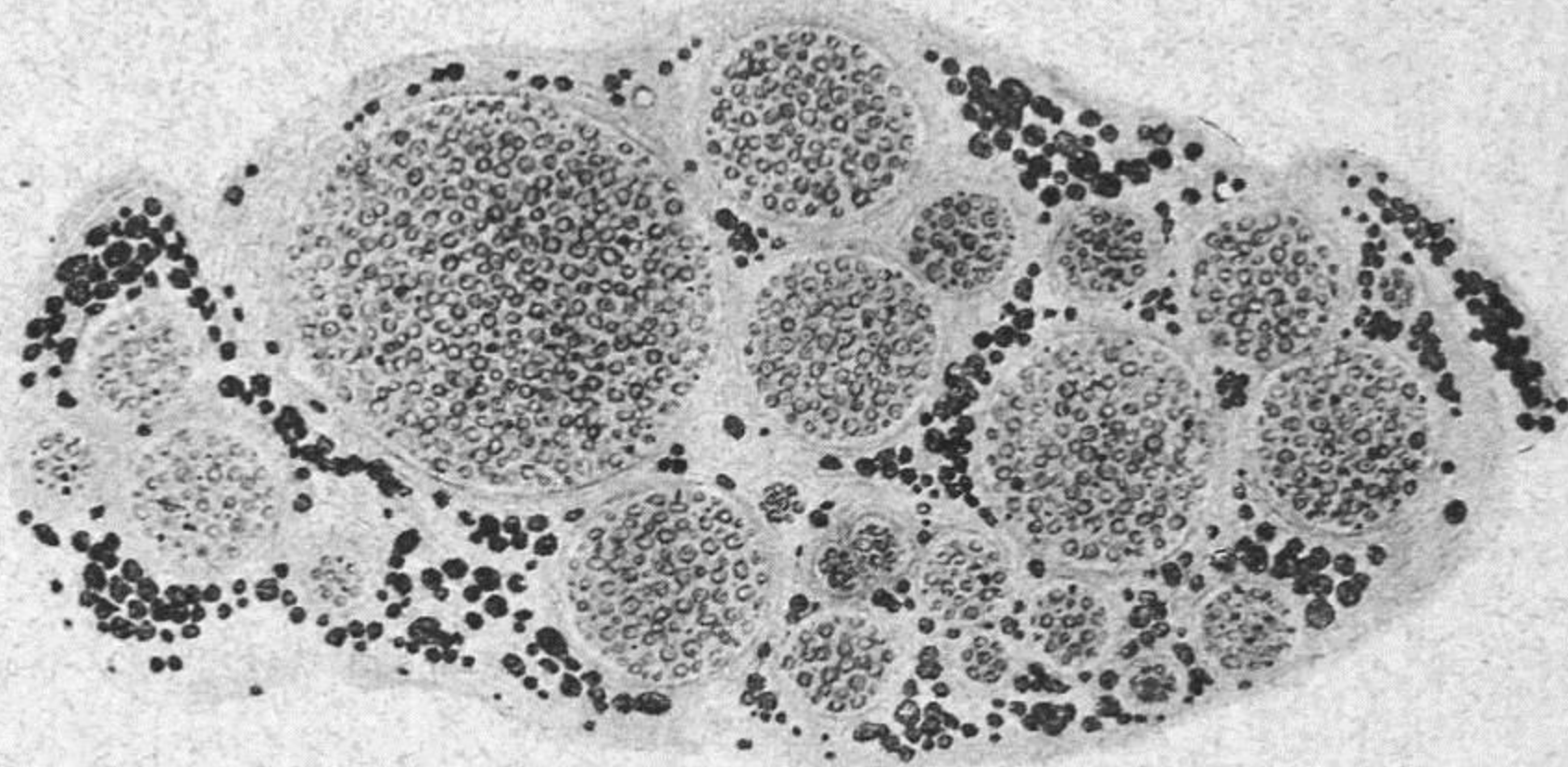


Fig. 51. — Cane C. — Sezione trasversa del *n. tibialis* (taglio della sua porzione distale).

ESPERIENZA 4<sup>a</sup> (Cane D). *Taglio trasverso della metà posteriore dell'ischiadicus d.* — L'8 novembre 1918 si seziona la metà posteriore dell'*ischiadicus dexter*, in corrispondenza del terzo superiore della coscia. La ferita operatoria guarisce rapidamente per *primam*.

Esaminando l'animale a sette giorni di distanza dall'operazione si rileva che quando esso sta ritto sulle quattro zampe, l'apertura formata dal piano dorsale delle dita col piano dorsale dei metatarsi è a destra un po' più ampia che a sinistra. Tenendo l'animale sospeso per le zampe anteriori si osserva che le dita del piede destro tendono a flettersi leggermente.

Estendendo passivamente i piedi, a destra si incontra una resistenza alquanto



minore che a sinistra. Nulla di anormale si riesce, del resto, a constatare quando l'animale cammina su tutte e quattro le zampe, o sulle posteriori soltanto.

Eccitando il tronco dello sciatico alla radice della coscia, sia con la faradica che con la galvanica, si ottiene per risposta, tanto a destra che a sinistra, flessione della gamba con estensione del piede e delle dita: per eccitare lo sciatico destro, però, occorre una intensità di corrente maggiore che a sinistra. Stimolando il *n. peroneus comm.* si ottiene, d'ambo i lati, estensione del piede e delle

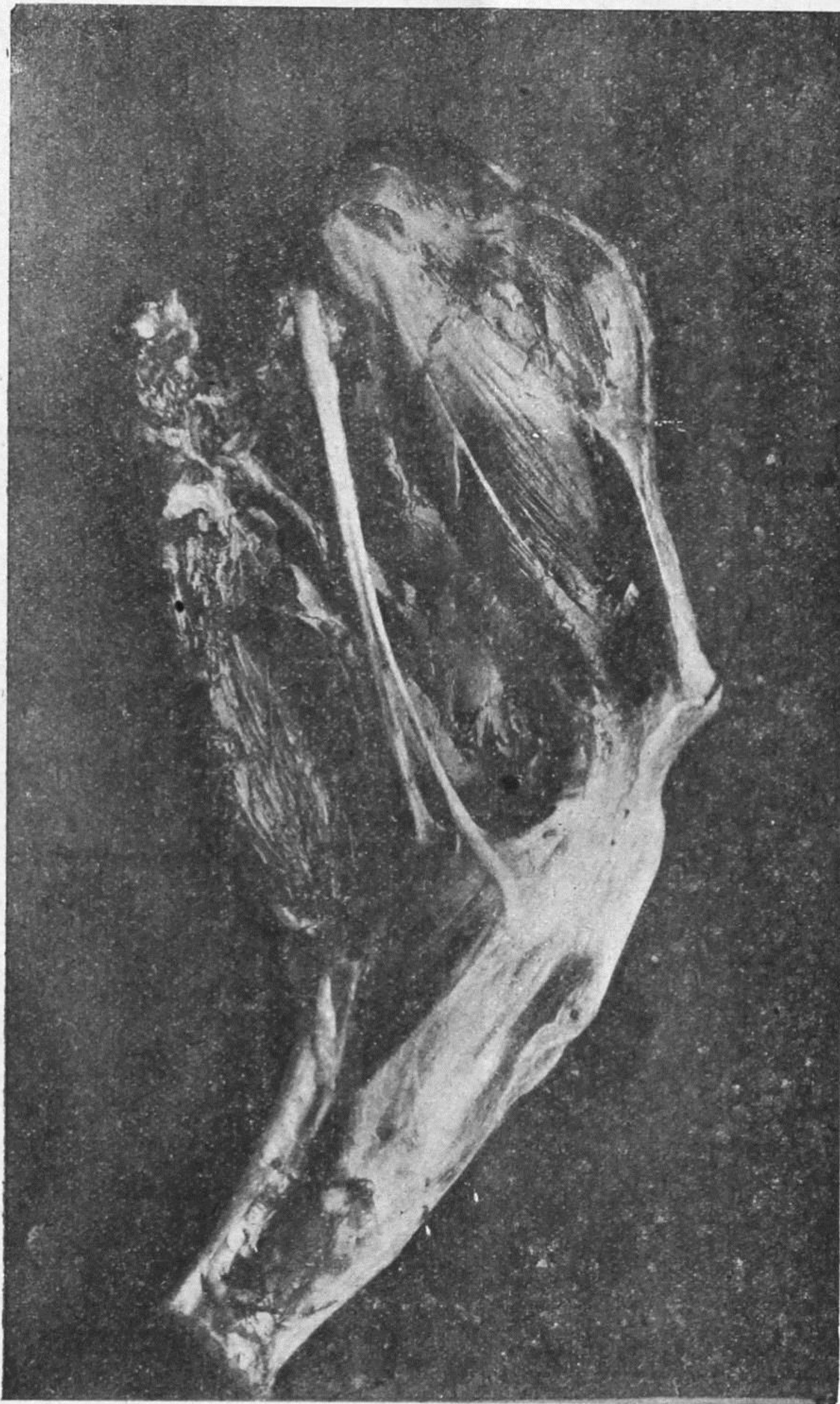


Fig. 52. — Taglio trasverso della metà posteriore dell'*ischiadicus dexter*.

dita; stimolando il *nervus tibialis*, flessione delle dita: a destra, però, occorre una intensità di corrente manifestamente maggiore che a sinistra.

Gli stessi fatti si constataano al 16° giorno dell'operazione, in cui si sacrifica l'animale.

*Obductio.* — Messo a nudo lo sciatico e i suoi rami terminali si osserva al 3° superiore del tronco nervoso, in corrispondenza della sua faccia posteriore, una piccola sporgenza di consistenza dura, e che corrisponde esattamente al punto della sezione operatoria. (Fig. 52).



Si preleva un piccolo tratto del nervo operato, al disotto della sporgenza anzidetta, e due piccole porzioni, l'una del *n. peroneus communis*, l'altra del *n. tibialis*, e si mettono nella miscela di bicromato potassico e formalina, per allestirli secondo il metodo di Marchi.

*Esame istologico.* — In tagli trasversi prossimali del tronco dell'*ischiadicus dexter* (rispetto alla sezione del medesimo) notansi 2 fascicoli, uno molto più grosso dell'altro. Nei due terzi che chiameremo posteriori del fascicolo più grosso le fibre nervose appaiono per la massima parte degenerate; degenerate sono anche quelle che occupano la parte postero-esterna del fascicolo più piccolo.

Le fibre nervose situate nel resto dei due fascicoli sono integre. (Fig. 53).

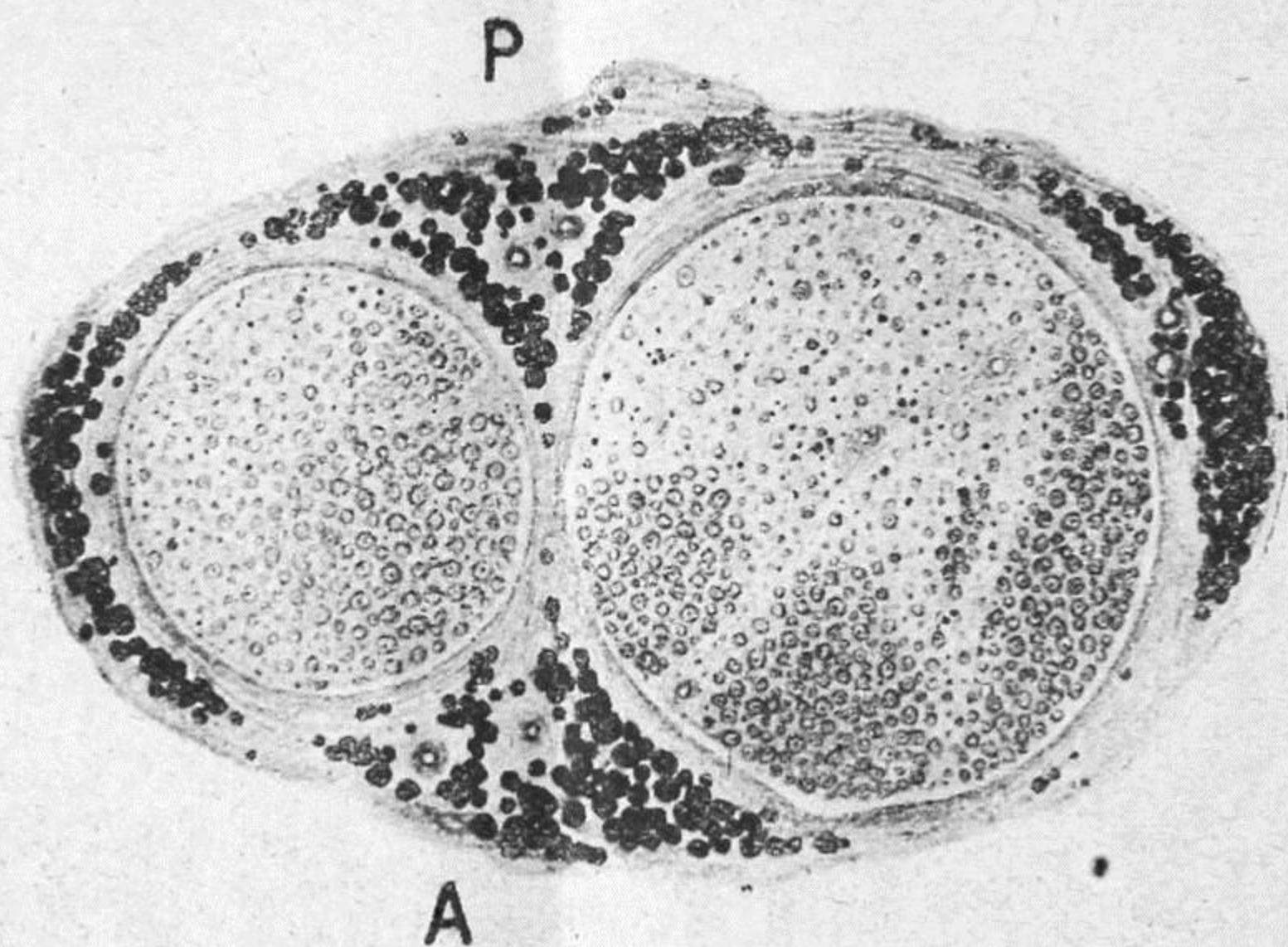


Fig. 53. — Cane D. — Sezione trasversa dell'*ischiadicus dexter*, al disotto del taglio operatorio (veg. fig. 52).

Gli stessi fatti si osservano in tagli più distali.

In tagli, sia prossimali che distali del *n. peroneus comm.* si osserva la sezione di un unico fascetto, le cui fibre nervose appaiono in gran parte degenerate soltanto per una terza parte della sezione stessa; mentre quelle situate nei due terzi residui sono per la quasi totalità integre. (Fig. 54).

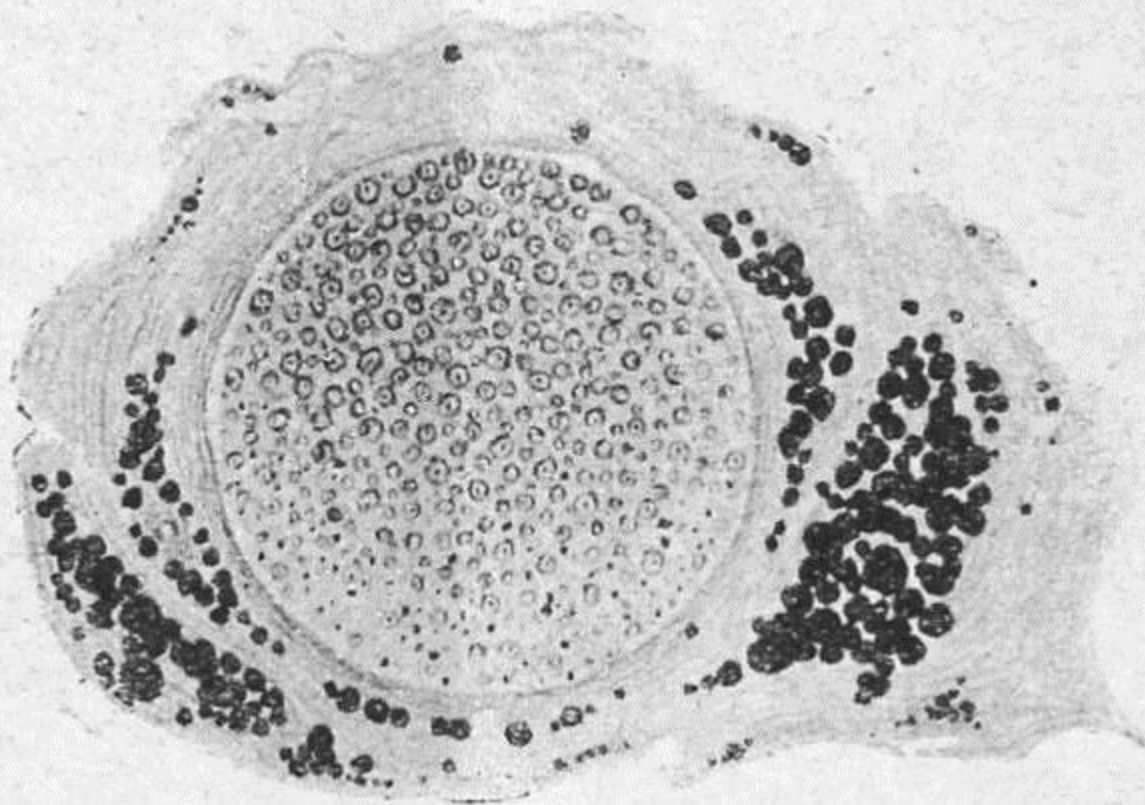


Fig. 54. — Cane D. — Sezione trasversa del *n. peroneus comm.* (nella sua porzione prossimale).

In tagli trasversi prossimali del *n. tibialis* si osservano 10 fascetti di fibre nervose di varia grandezza. Le fibre nervose appartenenti al gruppo dei quattro fascetti posti lateralmente ai due fascetti più grossi, appaiono in gran parte degenerate, specie quelle dei fascetti più laterali.

Nei due fascetti di mezzo la degenerazione colpisce a preferenza le fibre di quello avente una sezione minore; però anche il fascicolo più grosso, specie nella sua parte vicina al fascicolo minore mostra qualche fibra nervosa degenerata. Nel gruppo degli altri quattro fascetti posti al lato opposto dei due fascetti più grossi or ora menzionati appaiono degenerate soltanto le fibre nervose situate nella parte esterna dei due fascetti mediali. (Fig. 55) — In tagli più distali si os-



servano da 11 fino a 16 superfici di sezione di fascicoli nervosi. La disposizione topografica dei fascicoli stessi, come pure la localizzazione del processo degenerativo, sono fondamentalmente le stesse di quelle già descritte nei tagli prossimali.

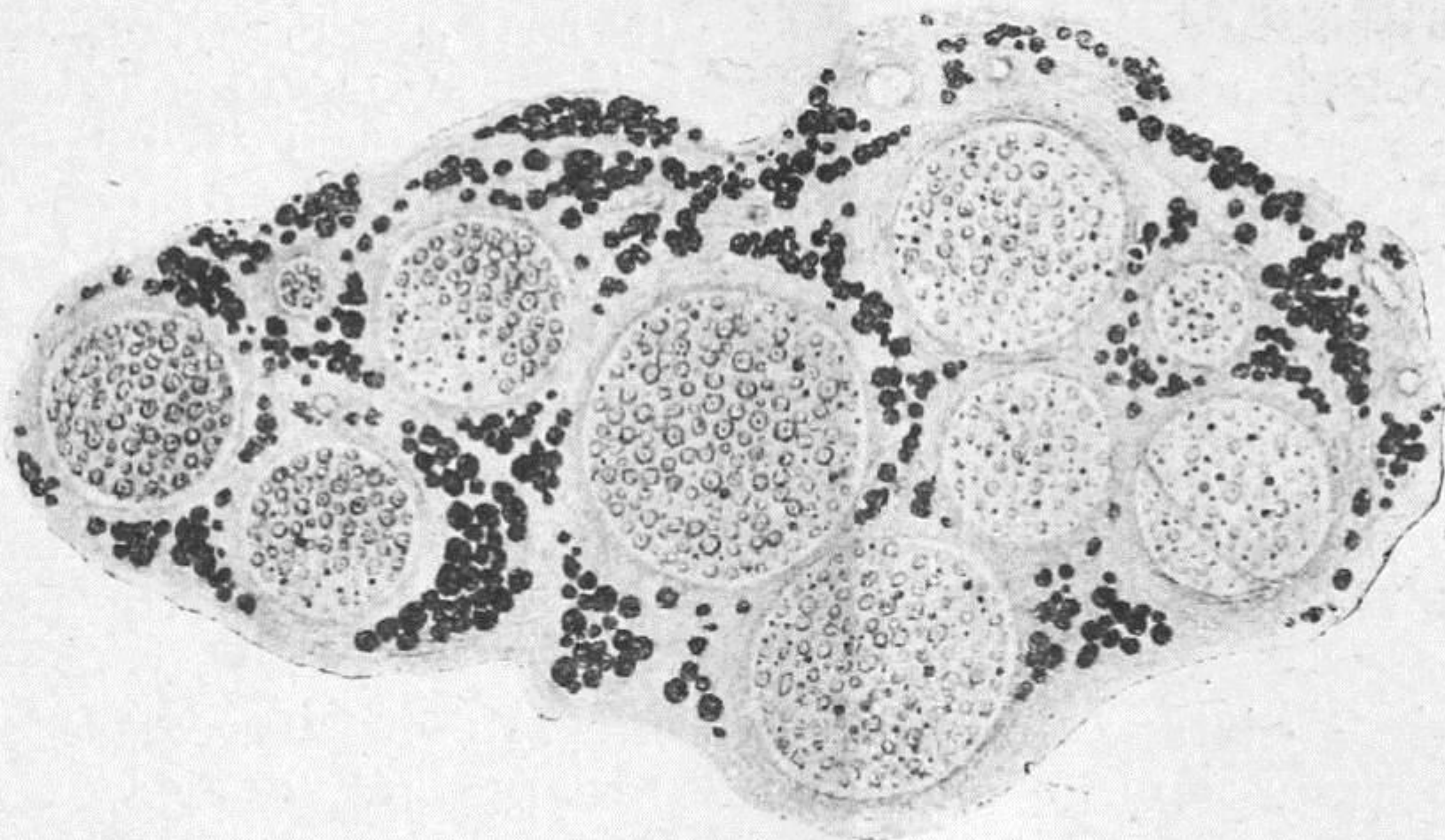


Fig. 55. — Cane D. — Sezione trasversa del n. tibialis (nella sua porzione prossimale).

ESPERIENZA 5<sup>a</sup> (Cane E). *Sezione trasversa della metà esterna del n. mediano destro* — Il 12 novembre 1918 si seziona trasversalmente la metà esterna del mediano destro, al suo 3° medio.

La ferita operatoria guarisce rapidamente *per primam*.

A otto giorni di distanza dall'operazione nulla di anormale si riesce a constatare nell'animale, sia quando sta ritto sulle quattro zampe, che quando cammina. Quando lo si tiene sospeso con le zampe anteriori, si osserva che talvolta le dita della zampa anteriore di destra (lato operato) sono un po' meno flesse di quelle di sinistra; inoltre, estendendo passivamente le dita, a destra si incontra una resistenza alquanto minore che a sinistra.

Gli stessi fatti si constatano al 12° giorno dall'operazione quando si sacrifica l'animale.

L'*obductio* ci dà la conferma che realmente è stata sezionata la parte esterna del mediano. Si preleva un piccolo tratto del nervo mediano al disotto della sezione e si mette nella miscela di bicromato potassico e formalina, per trattarlo secondo il metodo di Marchi.

*Esame istologico.* — In sezioni prossimali del nervo (rispetto al taglio fatto sul tronco) notansi 15 fascetti, di varia grandezza. Il fascetto più grosso è cir-

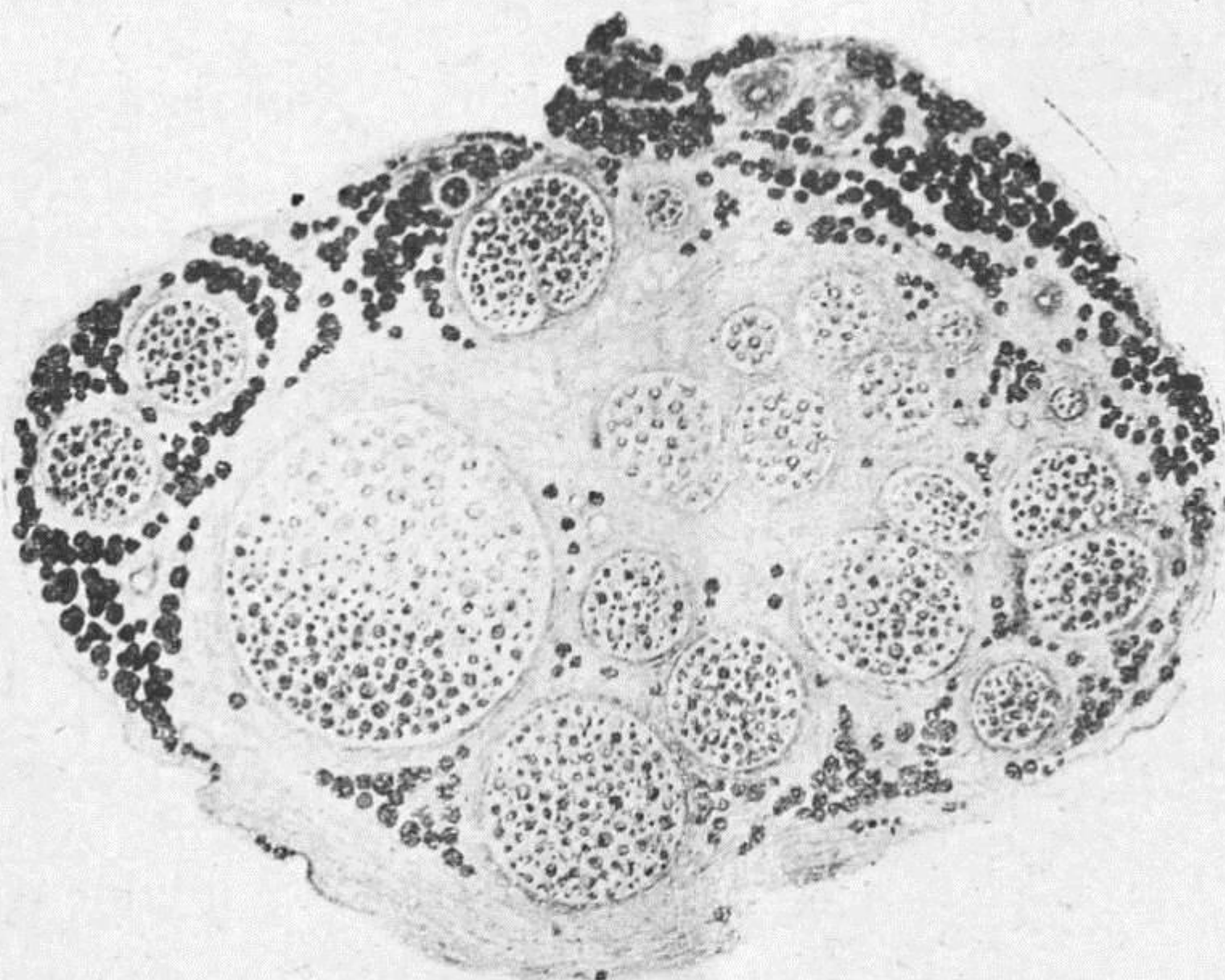


Fig. 56. — Cane E. — Sezione trasversa del n. medianus (nella porzione prossimale rispetto al taglio operatorio).

condato all'interno dai fascetti di minor volume; all'esterno è libero; un'intensa e diffusa degenerazione colpisce tutte le fibre dei fascetti minori posti periferi-



camente alla sezione, come pure le fibre che occupano la parte esterna del fascetto di maggior volume. Le fibre, invece, situate nella parte interna di questo, come pure quelle appartenenti ai piccoli fascetti posti centralmente rispetto agli altri, sono quasi completamente integre (Fig. 56).

Quanto più distalmente si procede coi tagli, tanto maggiore è il numero delle superfici di sezione dei singoli fascetti, per modo che nelle sezioni più distali se ne possono contare fino a 25; ciò nonostante la topografia dei fascicoli, come pure il loro rapporto reciproco, restano fondamentalmente gli stessi. Il processo degenerativo, inoltre, colpisce, come nei tagli prossimali, soprattutto le fibre nervose costitutive dei piccoli fascetti periferici, e la parte esterna del fascetto di maggior volume.

ESPERIENZA 6<sup>a</sup> (Cane F). *Taglio trasverso della parte esterna dell'ulnaris sin.* — Il 12 novembre 1918 si seziona trasversalmente la parte esterna dell'ulnaris sinistro, al 3° medio della coscia. La ferita operatoria guarisce rapidamente per primam.

A otto giorni di distanza dall'operazione si constata, sia quando l'animale sta ritto sulle quattro zampe, che quando cammina, come pure quando lo si tien sospeso per le zampe anteriori, una lieve tendenza alla estensione delle prime falangi della zampa anteriore sinistra.

L'*obductio* (24 novembre 1918) ci dà la conferma che realmente è stata sezionata la parte esterna dell'ulnaris sinistro.

Si preleva un tratto del nervo al disotto della sezione, e si mette nella miscela di bicromato potassico e formalina, secondo il metodo di Marchi.

*Esame istologico.* — In un taglio prossimale rispetto al taglio fatto sul tronco) si osservano n. 8 fascetti di varia grandezza, dei quali uno considerevolmente più grosso degli altri. Le fibre nervose costitutive di questi fascetti

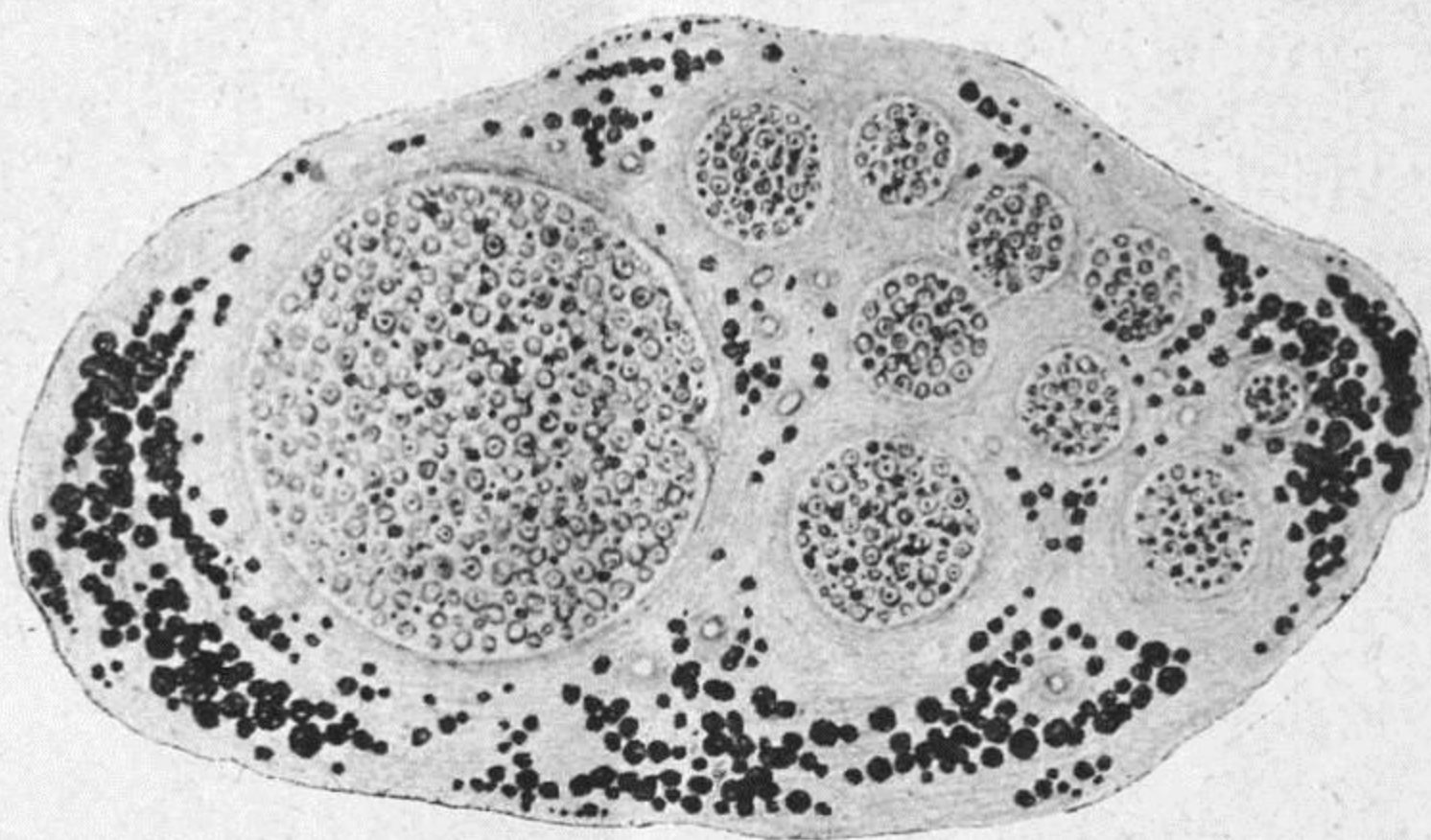


Fig. 57. — Cane F. — Sezione trasversa del n. ulnaris (nella porzione distale rispetto al taglio operatorio).

presentano una degenerazione molto spiccata e diffusa. Da notare, però, che sono prevalentemente degenerate le fibre dei fascetti minori, e che nel fascio di maggior volume è degenerata specialmente la parte più vicina ai fascicoli satelliti.

In sezioni più distali del nervo, si notono n. 9 fascetti, e in un altro ancora più distale n. 10 fascetti, dei quali uno sempre considerevolmente più grosso degli altri, ma tutti aventi la disposizione fondamentale topografica osservata nei tagli prossimali. Anche nei tagli più distali, come nei prossimali, la degenerazione colpisce a preferenza le fibre nervose situate nei fascetti di minor volume e quelle del fascicolo più grosso a questi più vicine (Fig. 57).

ESPERIENZA 7<sup>a</sup> (Cane H). *Sezione trasversa completa dell'ulnaris sin.* — Il 15 novembre 1918 si seziona trasversalmente e completamente l'ulnare sinistro al 3° medio della coscia. La ferita operatoria guarisce rapidamente per prima intenzione.

Fin dal primo giorno dell'operazione si constata il caratteristico atteggiamento «a griffe» delle dita del piede anteriore sinistro, atteggiamento che si accentua di più nei giorni successivi. L'*obductio* ci dà la conferma che l'ulnaris sinistro è stato realmente sezionato *in toto*.



ESPERIENZA 8<sup>a</sup> (Cane I). *Sezione trasversa completa del radialis sinistro.* — Il 15 novembre 1918 si seziona trasversalmente e completamente il *radialis* sinistro al 3° medio della coscia.

La ferita operatoria guarisce rapidamente *per primam*.

Fin dai primi giorni dell'operazione si constata una manifesta tendenza del piede anteriore sinistro a portarsi in flessione.

L'*obductio* ci dà la conferma che il *radialis* è stato realmente sezionato *in toto*.

Riassumendo: la sezione di una parte soltanto della circonferenza del *truncus ischiadici* (al 3° medio della coscia) nei cani da noi operati, ha dato i seguenti risultati:

- a) sezione della metà esterna; paralisi completa del *n. peroneus communis*.
- b) sezione della metà interna; paresi grave del *n. tibialis*.
- c) sezione della metà anteriore; nessun disturbo motore apprezzabile, sia a carico del *n. peroneus comm.* sia a carico del *n. tibialis*.
- d) sezione della metà posteriore; paresi assai lieve del *n. peroneus comm.*

Sembra, quindi, che nel cane, le fibre destinate al *n. peroneus communis* occupino in massima parte, la faccia esterna del *truncus ischiadici*, e, in minima parte, la faccia posteriore (3° medio coscia); e che quelle destinate al *n. tibialis* passino invece, per la faccia interna.

Il taglio trasversale della metà esterna del *n. medianus* ha dato luogo a una paresi lievissima dei mm. flessori delle dita.

Il taglio trasversale della metà interna del *n. ulnaris* ha prodotto una paresi lievissima dei muscoli interossei.

I risultati pressochè negativi di queste ultime esperienze dimostrano che nel cane la sezione di una parte soltanto della circonferenza del *medianus* e dell'*ulnaris*, mal si presta per lo studio delle sindromi dissociate. Ciò, del resto, è ben comprensibile trattandosi di nervi ciascuno a funzione unica (flessoria), per cui non è possibile, se solo una parte delle loro fibre è lesa, un'analisi semejologica accurata dei disturbi motori che colpiscono i relativi muscoli o gruppi muscolari. Gli è perciò che non abbiamo creduto opportuno di proseguire ulteriormente le esperienze sopra questi nervi, non essendovi possibilità alcuna di trarre risultati conclusivi, o per lo meno probativi.

Per l'*ischiadicus*, invece, che, com'è noto, anche nel cane contiene gruppi di fibre a funzione antagonista (flessoria ed estensoria) era più facile l'indagine. È, però, da notare che nei quattro casi da noi operati il tronco di questo nervo appariva costituito da due porzioni nettamente distinte, che, per quanto accolte, era sempre possibile seguire facilmente fin presso alla loro origine, per la esistenza di un rafe mediano che le divideva l'una dall'altra. Ora, il parlare in questo caso di sindrome dissociata non ci sembra esatto, poichè, con le nostre esperienze, noi non abbiamo fatto altro che ledere l'uno o l'altro dei due tronchi nervosi (*peroneus comm.*, *tibialis*) da cui l'*ischiadicus* è costituito. Che se la sezione della parte posteriore, e specialmente dell'anteriore, del tronco dell'*ischiadicus* non ha dato luogo ad alcun fenomeno motore, per lo meno apprezzabile, ciò deve spiegarsi col fatto che gli effetti della lesione di poche fibre di un nervo sono stati compensati dagli effetti della lesione di poche fibre dell'altro.



Quanto ai risultati dell'esame istologico (nei cani da noi operati), desunti cioè dalla posizione delle fibre degenerate in seguito al taglio dei singoli nervi è da rilevare:

a) che i fascetti nervosi costituenti il *truncus ischiadici*, il *n. tibialis*, il *n. peroneus comm.*, il *medianus* e l'*ulnaris*, conservano sempre la stessa localizzazione, qualunque sia la parte del nervo, distale o prossimale, che si esamina;

b) che anche quando il numero dei fascicoli di un determinato tronco nervoso va progressivamente aumentando (nelle parti distali) la topografia dei fascetti stessi resta fondamentalmente la medesima;

c) che le fibre nervose costitutive dei singoli fascetti hanno, come questi, una topografia costante nell'interno del fascicolo stesso: cioè a dire, che se una parte di queste fibre occupa, ad esempio, in un segmento prossimale del nervo il lato posteriore del fascetto, questo stesso posto occupa anche in un segmento distale;

d) che il *n. peroneus comm.* è costituito da fibre nervose provenienti dalla parte esterna del *truncus ischiadici*; il *n. tibialis* da fibre provenienti dalla parte interna.

Mettiamo ora a raffronto, sia fra di loro sia coi nostri, i risultati che altri sperimentatori hanno ottenuto mediante le ricerche sperimentali e le osservazioni cliniche sui nervi offesi da trauma. Procediamo a questa analisi accennando separatamente a quanto si riferisce ai varî tronchi nervosi che hanno formato oggetto del loro e del nostro studio.

*N. medianus.* — Il gruppo di fibre destinato ai pronatori (e al *flexor carpi radialis*) che, secondo Stoffel, si trova sul lato interno e posteriore del nervo, è invece rappresentato all'esterno (e alquanto anteriormente) nello schema di Marie e Meige ottenuto mediante gli stimoli isolati. In uno dei nostri casi (Oss. 29 I) in cui la parte interna del nervo era probabilmente integra, i *mm. pronatori* dell'antibraccio e il *flexor carpi radialis* erano risparmiati.

Le fibre per i *mm. thenares* occupano, tanto nello schema di Stoffel, che in quello di Marie e di Meige, la parte posteriore del nervo. Anche noi abbiamo constatato due volte paralisi di questi muscoli per lesione interessante, verosimilmente, la parte posteriore (Oss. 27 e 4); ma in altri due casi (Oss. 26 e 28) in cui questa stessa parte era probabilmente integra i *mm. thenares* erano paralizzati. Le fibre per i *flexores digitorum* situate all'esterno del *n. medianus* nello schema di Stoffel, sono invece rappresentate all'interno, e alquanto anteriormente, nello schema di Marie e Meige. In uno dei nostri casi di paralisi del *n. medianus* in cui la parte interna del nervo era probabilmente lesa, si ebbe paralisi del *flexor digitorum comm. subl.* (Oss. 27). Questo muscolo però, noi trovammo anche paralizzato in un altro caso (Oss. 29), su cui detta parte del nervo era verosimilmente integra.

Come si vede, adunque, i risultati ottenuti con l'eccitazione elettrica di questa o quella parte del *n. medianus* e i dati delle osservazioni cliniche portano a conclusioni fra loro antitetiche.

*N. ulnaris.* — Per questo nervo si ripete quanto or ora abbiamo detto per il *medianus*. Nello schema di Dejerine e Mouzon le fibre nervose per i *mm. dell'eminencia ipothénar* sono nettamente delineate sul quinto mediale; in quello di



Verga e Sala tendono a portarsi posteriormente (schemi 7 e 8) Nei primi quattro dei nostri casi, con probabile lesione della parte interna del nervo, questi muscoli erano paralizzati tre volte: nel quinto caso, pur essendo verosimilmente integra la parte interna del nervo, esisteva egualmente paralisi del gruppo muscolare in parola.

L'*adductor pollicis*, le cui fibre nervose, secondo lo schema di Dejerine e Mouzon sono situate subito all'interno del quinto laterale del nervo, era invece paralizzato in due dei nostri casi (Oss. 22 e 24) nei quali la lesione interessava probabilmente la metà interna del nervo stesso: invece in un altro caso (Oss. 25) di paralisi dello stesso muscolo la lesione interessava la parte postero-esterna del nervo.

I muscoli interossei, le fibre nervose dei quali sono situate, secondo Dejerine e Mouzon, nella parte centrale del nervo, furono da noi trovati paralizzati in un caso (Oss. 23) per probabile lesione della parte mediale; in un altro caso (Oss. 24), invece per probabile lesione della parte postero-esterna. In altri due casi (Oss. 21 e 23) nei quali erano paralizzati gli ultimi interossei dorsali, la lesione occupava verosimilmente la parte mediale del nervo.

Da notare infine che nel nostro caso N. 24, nel quale eravi integrità soltanto del m. *flexor carpi ulnaris*, la lesione occupava verosimilmente la parte postero-esterna del nervo. Dejerine e Mouzon, invece, fanno passare le fibre destinate a questo muscolo per il quinto laterale del nervo, Verga e Sala invece per la parte interna.

*N. radialis*: qui le contraddizioni fra i risultati dei diversi osservatori sono anche abbastanza cospicue (schemi 14 e 15). Nello schema di Marie e Meige le fibre per gli *extensores carpi* sono situate al lato interno del nervo, in quello di Dejerine e Mouzon occupano in parte il lato postero-esterno (*extensor carpi radialis*), in parte il lato antero-interno (*extensor carpi ulnaris*).

Le fibre per i *supinatores* occupano, secondo Marie e Meige, il lato esterno; secondo Dejerine e Mouzon, in parte il lato esterno (*supinator longus*), in parte quello postero-interno (*supinator brevis*).

Le fibre per gli *extensores digitorum* situate, secondo Marie e Meige, al lato postero-interno del nervo, occupano il lato interno secondo Dejerine e Mouzon. Nel nostro caso (Oss. 30) era paralizzato l'estensore comune delle dita, eppure la lesione risiedeva verosimilmente sulla faccia laterale del nervo.

*Truncus ischiadici*: abbiamo già visto come, secondo Marie e Meige, le fibre destinate al *peroneus communis* passino per la parte postero-esterna del nervo (alla natica) e per la parte posteriore (alla coscia); invece secondo Verga e Sala occupano il lato esterno. Nelle nostre osservazioni cliniche il comportamento di tali fibre si dimostra variabilissimo. Difatti, fra i casi di lesione del *truncus* alla radice della coscia, due volte (Oss. II e XIV) era paralizzato il *peroneus communis*, e la lesione risiedeva alla faccia esterna del nervo (concordemente agli schemi di Marie e Meige). altre tre volte (Oss. VI, XI, XIII), invece, la paralisi del *peroneus communis*, seguì ad una probabile lesione della faccia interna del nervo. Anche le nostre osservazioni IV, X, XVII depongono contro gli schemi di Marie e Meige, poichè nelle prime due (IV e X) la probabile lesione del lato esterno



del nervo aveva prodotto paralisi del *tibialis* (non del *peroneus*); e nella terza (XVII), la probabile lesione della faccia dorsale aveva determinato paralisi di alcuni muscoli innervati dal *tibialis*.

Quanto alle lesioni del *truncus ischiadici al terzo superiore* (della coscia), in due nostri casi (V e VII) si notò paralisi del *peroneus communis* per probabile lesione della faccia posteriore del nervo; in un altro (Oss. IX) in cui la lesione colpiva probabilmente la faccia postero-interna, la paralisi restò anche circoscritta al *peroneus*. Importante è la Oss. I, in cui pur essendovi, come nel caso precedente, una probabile lesione della faccia postero-interna, la paralisi colpiva invece i muscoli innervati dal *tibialis*.

Nelle lesioni del *truncus ischiadici occorse al terzo medio* (della coscia) le antitesi divengono anche più stridenti. Difatti, qui si è avuto in un caso (Oss. III) paralisi dei muscoli innervati dal *tibialis* per probabile lesione della faccia postero-esterna del tronco; nell'osservazione VII la probabile lesione della faccia postero-interna aveva prodotto paralisi del *peroneus* e di una parte del *tibialis*; mentre nell'osservazione XV si ha un esempio in cui la probabile lesione dalla faccia antero-interna produce paralisi del *peroneus*.

*N. peroneus communis*: qui del pari si presentano assai spiccate le contraddizioni. Infatti, secondo i risultati sperimentali ottenuti da Marie e Meige, le fibre destinate ai muscoli peronieri son situate sul lato dorsale del nervo; secondo Maclaure all'esterno, e secondo Tinel nella regione postero-esterna. Le fibre destinate ai muscoli *extensores digitorum* e *tibialis anticus* starebbero per Maclaure all'interno, per Tinel nella regione anteriore. Noi in tre casi di probabile lesione della faccia postero-esterna del *peroneus (profundus)* abbiamo osservato costantemente paralisi dell'*extensor hall. long.* e dell'*extensor digit. comm. long. et brevis*: il *tibialis* era sempre risparmiato. Del resto anche gli AA. ricordati precedentemente hanno raramente notato paralisi del *m. tibialis*, per lesioni del *n. peroneus*, ma più frequentemente paralisi dell'*ext. digitorum comm.* e dell'*ext. hallucis long.* i quali, com'è noto, hanno una innervazione più distale rispetto al *n. tibialis*.

*N. tibialis*: per quanto riguarda il *tibialis*, le fibre destinate al *triceps surae*, che, secondo Marie e Meige, passano per la faccia posteriore del nervo, sono invece situate sulla faccia esterna secondo Maclaure. Maggiore concordanza esiste per le fibre destinate ai muscoli *flexores digitorum (pedis)*, le quali passerebbero, per tutti e tre gli AA., lungo la faccia mediale. Per lesioni del *n. tibialis* sono state da altri osservate paralisi del soleo (più distalmente innervato rispetto ai gemelli e al gracile plantare) e dei piccoli muscoli del piede.

Come si vede, adunque, non è possibile (nell'uomo) giudicare, in base ai dati clinici consecutivi ad offese traumatiche di un tronco nervoso, o in base agli effetti della stimolazione faradica di questa o quella parte del tronco nervoso stesso, se nei tre rami terminali del *plexus brachialis (medianus, ulnaris, radialis)*, e nel *truncus ischiadici* o nei suoi rami terminali, esistano zone nelle quali, lungo tutto il loro percorso, sieno situati determinati gruppi di fibre destinati a determinati gruppi muscolari. Se così fosse, lo stimolo elettrico (faradico) di queste supposte zone, o la loro lesione circoscritta, dovrebbe dar luogo in tutti i casi,



rispettivamente ad eccitazione od a paralisi degli stessi gruppi. Invece, abbiamo veduto che è proprio l'opposto: identici muscoli, o aggruppamenti muscolari, vengono messi in contrazione — a giudicare dai risultati sperimentali — con lo stimolo elettrico (o paralizzati con la offesa,) ora della porzione mediale, ora della laterale, perfino della porzione anteriore e posteriore di uno stesso nervo.

Si può obiettare per quanto concerne i nostri casi, che le nostre critiche basate in gran parte sopra osservazioni puramente cliniche, non possono avere che un valore relativo, perchè, mancando, per così dire, la bioscopia (l'intervento chirurgico) o l'*obductio*, non può esservi la certezza che, in ogni caso, alla direzione del proiettile corrisponde esattamente la lesione di una zona determinata del nervo. È noto, difatti, che i rapidi spostamenti del corpo nel momento della ferita possono facilmente alterare i rapporti del nervo con la superficie del segmento dell'arto. Ma i risultati contraddittori ottenuti dagli autori precedenti, basati non già sopra semplici dati clinici, ma sugli effetti della eccitazione (faradica) diretta dei tronchi nervosi e sui reperti operatori, accrescono invece che diminuire, il valore delle nostre critiche.

Pertanto, dando un'occhiata agli schemi precedenti, risalta subito un fatto, e cioè, che sono quasi sempre i muscoli distali, o distalmente innervati, quelli che vengono a preferenza colpiti da paralisi nelle offese parziali del tronco nervoso, e ciò qualunque sia il segmento leso. Difatti, nell'*ulnaris*, sono i muscoli dell'*eminentia ipothernar* e gli ultimi interossei dorsali (muscoli distali) che figurano sempre paralizzati (un po' meno frequentemente l'*adductor*). Viceversa, nelle osservazioni cliniche di Verga e Sala, e nelle nostre, il *flexor dig. comm. prof.* e il *flexor carpi ulnaris* (muscoli innervati prossimalmente), figurano quasi sempre immuni (Fig. 58). Nelle lesioni del tronco del *medianus* sono i muscoli dell'*eminentia thenar* (muscoli distali), che vengono colpiti da paralisi (Bruns, Nonne, noi), ed una volta anche il *flexor dig. comm. subl.* (noi). Viceversa, sono in genere risparmiati i muscoli innervati prossimalmente, e cioè, il *pronator teres* e il *flexor carpi radialis* (Fig. 59).

Quanto al *n. radialis*, la paralisi dissociata è, secondo l'unanime esperienza degli osservatori, molto rara: noi, difatti, l'abbiamo constatata una volta sola. Tuttavia nei pochi casi descritti da altri AA. erano specialmente paralizzati i muscoli innervati più distalmente; e cioè, l'*ext. dig. communis*, l'*ext. indicis* e i muscoli lunghi del pollice. Viceversa erano in genere risparmiati quelli innervati più prossimalmente [il *triceps*, il *supinator longus*, e gli *extensores carpi* (Fig. 60)]. Relativamente frequente è, invece, giusta le nostre osservazioni, la paralisi isolata di uno qualsiasi dei muscoli innervati dal *radialis*, per lesione non già di una parte soltanto della periferia del tronco nervoso, ma per offesa diretta del relativo ramo muscolare (paralisi parziali). Queste paralisi, però, si possono facilmente differenziare dalle dissociate per la sede della ferita, per la sua direzione, e per la posizione che aveva l'arto nel momento in cui fu colpito.

In modo del tutto speciale si comporta, al contrario il *truncus ischiadici*, di fronte alle offese traumatiche. Risulta, infatti, dalle nostre osservazioni che in qualunque punto del suo decorso, e su qualsiasi zona (mediale, laterale, ecc.) esso sia stato leso, dà luogo, con straordinaria frequenza, a paralisi isolata del *n. peroneus*



## N. ULNARIS.

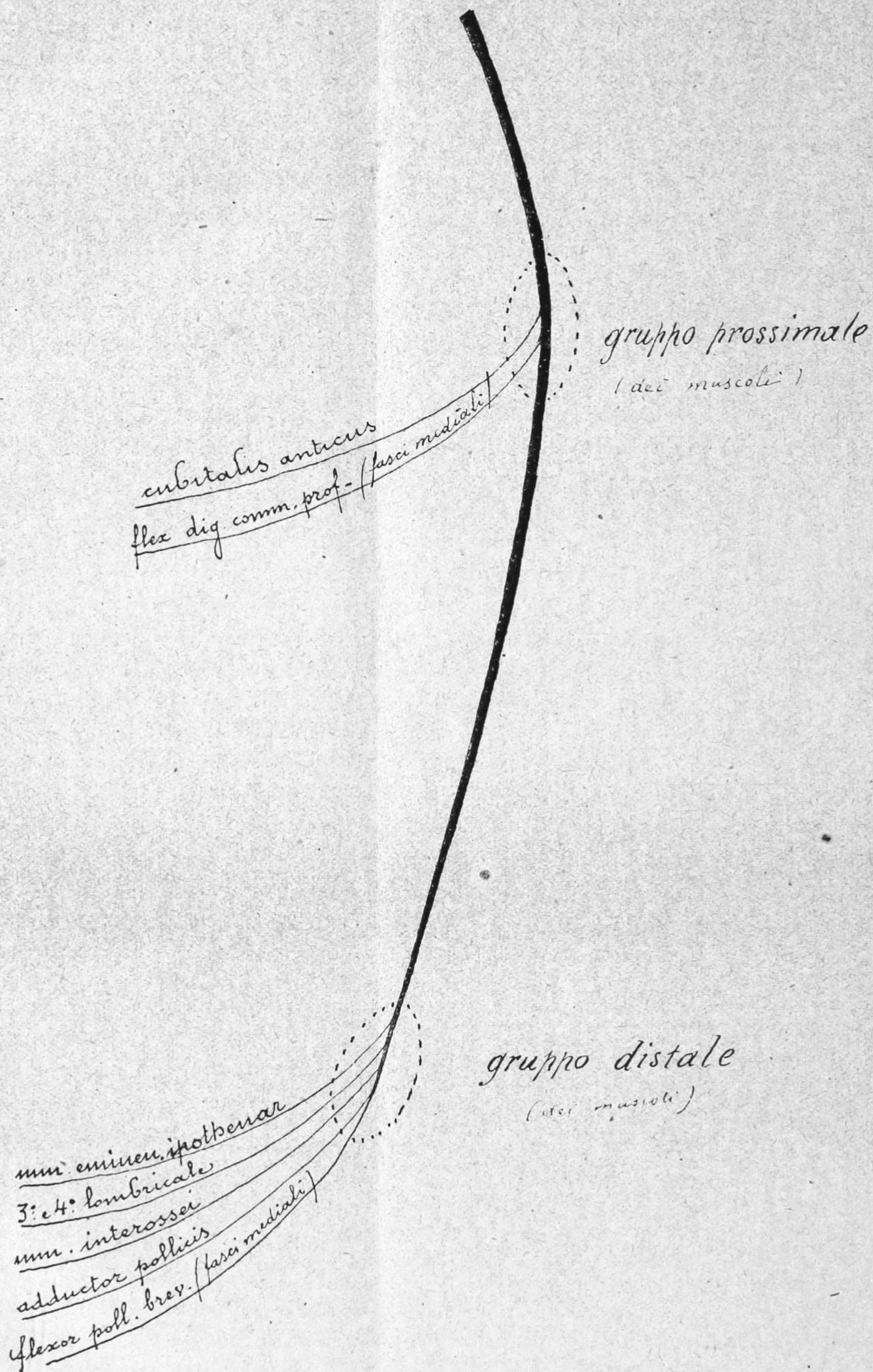


Fig. 58. — Schema dell'innervazione prossimale e distale dei muscoli che stanno sotto il dominio del n. ulnaris.



## N. MEDIANUS.

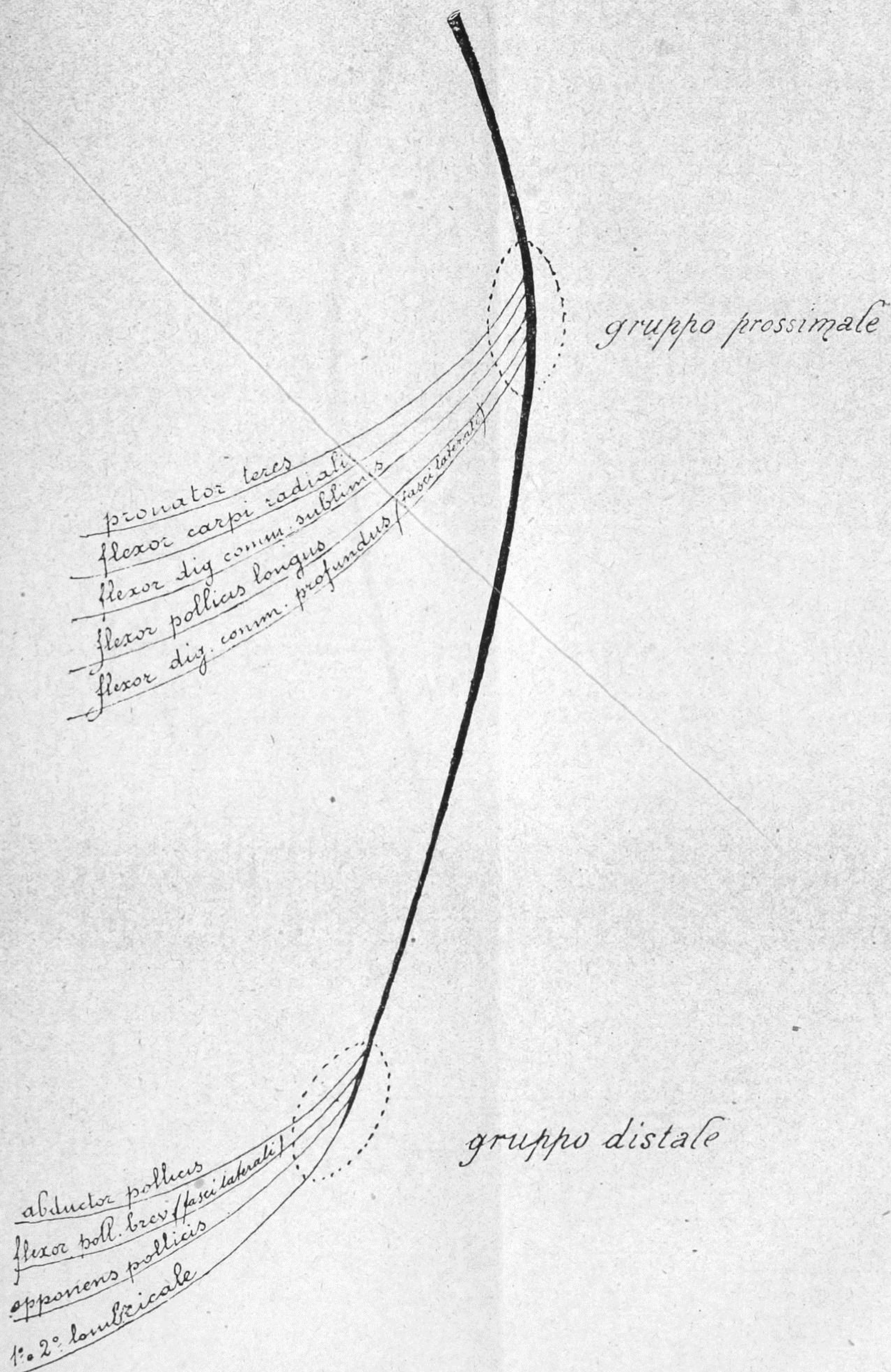


Fig. 59. — Schema dell'innervazione prossimale e distale dei muscoli che stanno sotto il dominio del n. medianus.



## N. RADIALIS

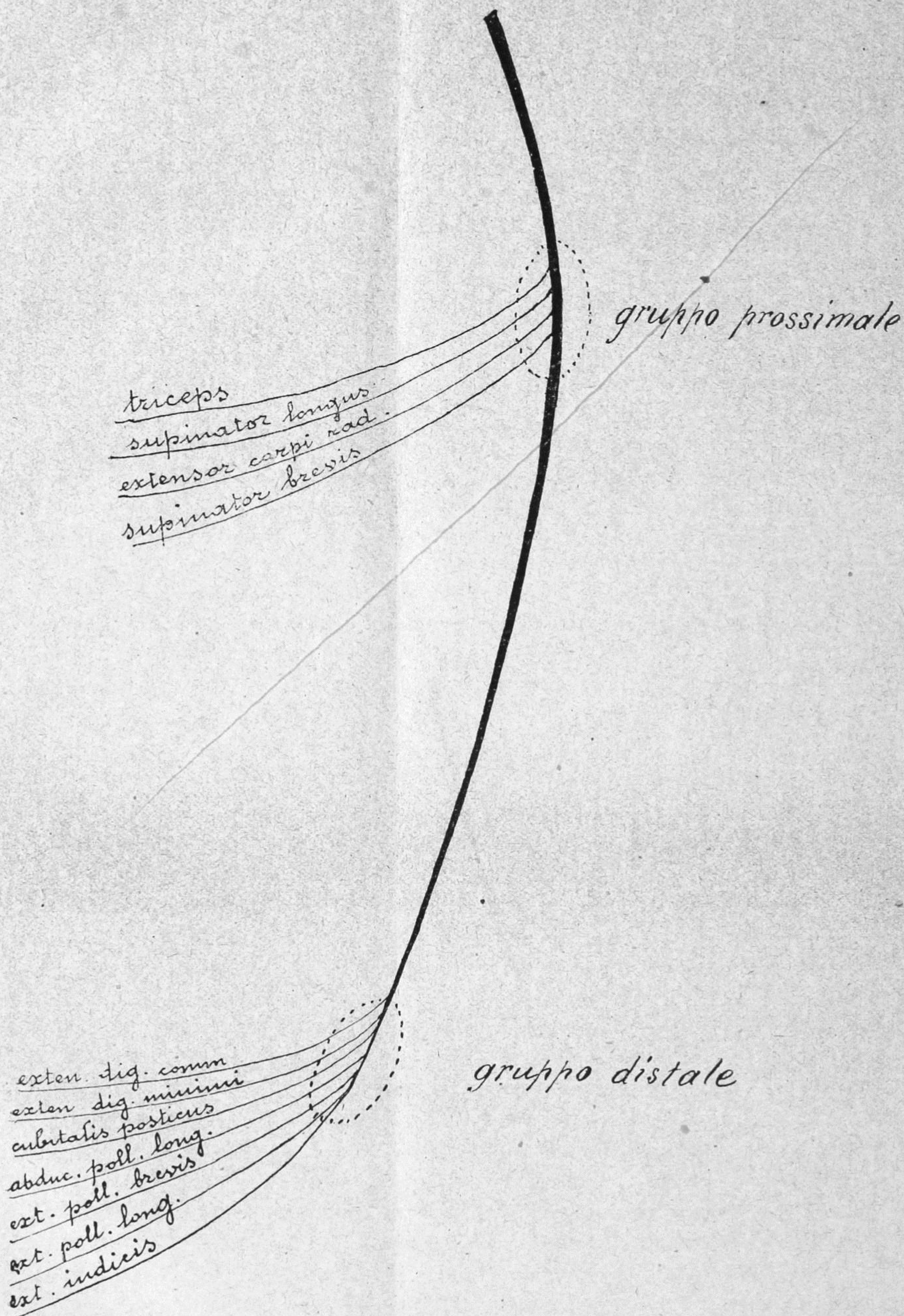


Fig. 60. — Schema dell'innervazione prossimale e distale dei muscoli che stanno sotto il dominio del n. radialis.



*comm.*, meno frequentemente del *n. tibialis* e del *n. peroneus* insieme, meno frequentemente ancora del solo *n. tibialis*. I tre muscoli della regione posteriore della coscia, e che sono innervati da rami fuoriuscenti prossimalmente non sono mai colpiti da paralisi (almeno nei nostri casi): anche se l'*ischiodicus* sia stato leso alla natica.

Questa sintesi di pure ed accurate osservazioni cliniche nell'uomo, ci permette di interpretare sotto un altro punto di vista i risultati testè analizzati. Il paralizzarsi quasi costantemente dei muscoli (distali) della mano, in seguito a lesione parziale del tronco dell'*ulnaris* e del *medianus*, è un fatto, in sostanza, analogo a quello che si osserva nelle neuriti degli stessi nervi: la paralisi e l'atrofia colpiscono di solito, sul principio almeno, e talvolta lungo tutto il decorso del male, i corrispondenti muscoli distali (della mano) e solo più tardi quelli prossimali (antibraccio). Questo concetto trova appoggio nel modo di comportarsi del *radialis*, le cui paralisi dissociate sono rare. Qui viene a proposito il considerare che i muscoli innervati dal *radialis* prendono tutti origine o dalla estremità distale del braccio (*triceps*, *supinatores*), o dall'estremità prossimale dell'avambraccio (gli *extensores manus atque digitorum*, l'*abductor pollicis*).

Non vi è, quindi, quell'antitesi spiccata fra i due gruppi di fibre nervose (quello che innerva prossimalmente, nell'antibraccio, e quello che innerva distalmente, nella mano) quale si osserva nel *n. medianus* e nell'*ulnaris*. Tuttavia anche pel *n. radialis*, come abbiamo visto, la paralisi colpisce più facilmente i muscoli che traggono la loro origine dall'estremità prossimale dell'avambraccio (e che sono innervati più distalmente), anzichè quelli che originano dall'estremità distale del braccio (innervati più prossimalmente). Ed è antica osservazione che il *triceps* (il più prossimale) è sempre risparmiato nelle paralisi del radiale (salvo i casi di taglio molto in alto, del nervo). Anche consono a quanto ci insegna la semeiologia delle nevriti dello *ischiodicus* è quello che si osserva nelle paralisi dissociate dovute a lesioni traumatiche di questo tronco nervoso; e cioè, la tendenza del *n. peroneus* ad essere più colpito del *n. tibialis*, quasi che quello fosse meno resistente di questo.

Ma le nostre osservazioni cliniche ci ammaestrano sopra un altro punto, cioè, che nell'*ischiodicus* quanto più la lesione è alta, tanto più facilmente è colpito il solo *peroneus* (*comm.*) qualunque sia il punto più leso della sua periferia; mentre, a misura che si procede verso il terzo medio della coscia (prima di biforcarsi), ambedue i nervi, *peroneus* e *tibialis*, tendono a paralizzarsi. Ciò dimostra che realmente nel tronco dello sciatico sono più vulnerabili le fibre del *peroneus*; mentre, a misura che si procede distalmente, e che i due nervi tendono a separarsi, il trauma, se pur offende le fibre dell'uno, fa sentire ugualmente la sua azione su quelle dell'altro che gli è vicino. Se la separazione delle fibre dei due rami avvenisse, in tutti i casi, lungo tutto il tronco, e dalla lesione dell'uno dipendesse la paralisi (dissociata) di uno dei due rami principali, noi dovremmo constatare quest'ultima più frequentemente nelle lesioni basse, ove la tendenza ad allontanarsi dei due rami è maggiore.

Scarpini per spiegare, nei suoi casi, la quasi esclusiva compromissione del *n. peroneus* nelle lesioni che avevano interessato il tronco dello sciatico nella parte alta della coscia e della natica, ammette anch'egli, per analogia coi processi



neuritici della più diversa natura, che ciò è verosimilmente dovuto alla minore resistenza delle fibre che concorrono a costituire il *n. peroneus*. Ritiene, inoltre, che questa peculiare reazione dell'*ischiadicus* di fronte alle offese traumatiche è tanto più frequente e manifesta quanto più il proiettile (ove il trauma sia determinato da questo agente) ha caratteri tali da determinare sul nervo un traumatismo ad azione generale e diffusa (come appunto suole accadere nelle lesioni dovute a pallottole di fucile e a pallette di shrapnell) anzichè un'azione nociva nettamente delimitata ad un gruppo di fibre, come nelle ferite da scheggia. Invero, nei 20 casi di paralisi del *n. peroneus* (da traumi dell'*ischiadicus*) osservati da Scarpini, 14 erano dovuti a pallottole di fucile o di shrapnell; mentre dei 4 casi di paralisi del *tibialis* (da trauma dell'*ischiadicus*) uno era prodotto da pallottola di fucile, gli altri da scheggie di granata.

Ruggi spiega la maggior frequenza con la quale il *n. peroneus* viene colpito nei traumatismi del *truncus ischiadici* ammettendo che il *peroneus* (come il *radialis*) è un nervo destinato a far compiere ai muscoli relativi un *movimento di sforzo e di forza* (estensione del piede), mentre gli opposti movimenti (flessione del piede) spettanti al *tibialis* sarebbero *movimenti di riposo* (come pel *medianus* e l'*ulnaris*), e quindi più facili a compiersi in confronto dei primi. A parità di lesione, talvolta lieve, i fenomeni si manifesterebbero più gravi nel territorio dei muscoli innervati dallo sciatico popliteo esterno, stante il movimento di sforzo ad essi affidato.

Comunque sia, i nostri risultati, contraddicono a quanto hanno cercato sperimentalmente di dimostrare Marie e Meige e Mauclore, mediante lo stimolo elettrofaradico dei tronchi nervosi. In verità, pur apprezzando la delicatezza di siffatte esperienze, praticate da persone così dotte e competenti, tuttavia ci permettiamo di elevare qualche dubbio intorno alla difficoltà di potere, sia pure con elettrodi delicatissimi, e mediante l'eccitazione di punti molto circoscritti (specialmente nel *medianus* e nell'*ulnaris*) ottenere risultati così netti: localizzare, cioè, fascetti di fibre distanti fra loro di meno di un millimetro, impedendo la diffusione dello stimolo ai fascetti vicini, quando questi, com'è noto, sono intimamente connessi fra di loro (anatomicamente e funzionalmente) mediante anastomosi endoneurali (*innere Plexus* di Stoffel); anastomosi alle quali accenna anche Spielmeyer quando avverte che non bisogna prendere *ad litteram* la dottrina delle paralisi dissociate.

Con ciò non intendiamo affatto negare, anche per analogia con quanto abbiamo constatato nei cani da noi operati, che i tronchi nervosi dell'uomo siano costituiti da fascetti di fibre nervose, bene individualizzati l'uno dall'altro, aventi ciascuno una destinazione speciale, corrispondente, verosimilmente, a un determinato complesso di muscoli. Crediamo, tuttavia, che clinicamente, data una contusione del tronco nervoso, e qualunque sia la porzione più fortemente colpita, le paralisi dissociate che ne conseguono debbano dipendere dalla maggiore o minore vulnerabilità delle fibre nervose destinate a muscoli aventi una sede diversa (distale, cioè, o prossimale), fatta eccezione per il *truncus ischiadici* le cui fibre peroneali sono più facilmente vulnerabili di quelle del *n. tibialis*.

Gli stessi nostri concetti, del resto, sono stati recentemente sostenuti anche



da Claude e Dumas. Essi fanno osservare che mentre teoricamente la ferita di un lato o di un altro di un nervo dovrebbe determinare una paralisi elettiva dei muscoli che corrispondono a quel lato, non si constata in realtà un rapporto preciso fra la sede della lesione sulla circonferenza del nervo, e la localizzazione dei disturbi motori constatati. L'esperienza ha loro dimostrato che, in realtà, nelle interruzioni parziali, la dissociazione dei disturbi motori riveste quasi sempre, nei casi di gravità consimile, un tipo uniforme: i muscoli paralizzati sono gli stessi qualunque sia la sede della lesione. Su una scala di sindromi dissociate di gravità crescente è sempre lo stesso muscolo che è preso per il primo nei casi leggeri, è sempre un altro muscolo che è rispettato per ultimo nei casi gravi. Questa evoluzione estensiva dei disturbi motori avviene, secondo le osservazioni dei due autori, dalla periferia verso la radice dell'arto, in modo che nei casi leggeri i muscoli paralizzati sono i più lontani dalla lesione causale, mentre nei casi gravi non sono neanche rispettati i muscoli più vicini a quest'ultima.

Ma nemmeno è lecito, secondo noi, data una paralisi dissociata trarre alcun criterio, per giudicare se sia stato o no interrotto totalmente il tronco nervoso, dappoichè, come alcuni nostri esempi insegnano, si possono avere non solo paralisi complete pur quando il nervo è parzialmente reciso (Oss. 31 e 33), ma all'opposto paralisi dissociate quando sia stato completamente tagliato (Oss. 34).

La quistione, quindi, che per lungo tempo ha esercitato la sagacia degli anatomici, dei fisiologi e dei neurologi, se esista, cioè lungo il nervo una topografia interna, ben netta, dei singoli fascetti nervosi destinati ai singoli muscoli, per quanto risoluta affermativamente da Stoffel nel 1910, non può dirsi che abbia avuto finora conferma dalla recente traumatologia nervosa di guerra.

#### BIBLIOGRAFIA.

- BERNHARDT. « Berlin. klin. Wochens. », 1915, s. 501.  
 BORCHHARDT. « Verhandl. d. Berlin. Gesellsch. f. Psych. », mai 1915.  
 BRUNS. « Berlin. klin. Wochens. », 1915.  
 BARILE. *Sul reale valore della topografia fascicolare, ecc.* « Il Policlinico », Sez. prat., fasc. 23, sett. 1917 (XXV Congresso Ital. di Chirurgia).  
 CLAUDE et DUMAS. *Sindrome de paralysie des muscles des extrémités, etc.* Soc. Médic. des Hôpitaux, 4 mai 1917; « La Presse Méd. », n. 27, 17 mai 1917.  
 DEJERINE (M.) et MOUZON. *Les lésions des gros troncs nerveux, etc.* Soc. de Neur., Séance du 18 mars 1915; « Presse Méd. », n. 40, 1915.  
 DELORME. *Sur les blessures de guerre, etc.* Soc. de Chir., 2, 9, 16 e 23 février 1915; 2, 16, 23 mars, p. 175 et suiv.  
 DONATH. *Kriegsbeobacht. über part. Nervenverletz.* « Neurol. Centralbl. », 1916.  
 FROMONT. *Lésion du sciat. par projectiles de guerre, etc.* Soc. de Neurol., Séance du premier juillet 1915; « Rev. Neurol. », p. 739, a. 1915.  
 FÖSTER. Cit. da SPIELMEYER (l. cit.).  
 GAMBERINI e BONOLA. *Lesioni dei nervi misti per traumi, etc.* Boll. delle scienze mediche Bologna, 1917, f. 1.  
 HEIL-HEZEL. in SPIELMEYER (l. cit.).  
 HARTMANN. « Rev. Neurol. », 1916, vol. II, p. 224.  
 HAMMOND. *The involvement of the ext. sc. nerve.* Br. ill. J. Aprile 6, 1918.  
 KRAMER. « Verhandl. d. Berlin. Gesell. f. Psych. », 1915.



- LEWANDOWSKI, in WECHSBERG (l. cit.).
- LEVI. *Sopra alcuni casi di lesione dei nervi periferici, ecc.* « Lo Sperimentale », anno 70, p. 24.
- MAAS. « Verhandl. d. Berlin. Gesell. f. Psych. », 1915.
- MAUN. « Münch. med. Woch. », 1915, n. 30.
- MARIE. *Des résultats fournis par l'électrisation directe, etc.* Bull. de l'Acad. de Méd., Séance du 9 février 1915; « Revue Neur. », 1915, p. 323.
- MARIE, GOSSET, MEIGE. *Localis. motr. dans les nerfs périph. Acad. de méd. de Paris*, 28 décembre 1915, e « Revue Neurol. », 1915, p. 992.
- MAUCLAIRE. Soc. de Chirurgie, 2, 9, 16, 23 février 1915; 2, 16, 23 mars 1915, p. 175 et suiv.; « Revue Neurol. », 1915, p. 350.
- MARBURG in WECHSBERG (loc. cit.).
- NONNE. *Present de plusieurs cas de bless. des Nerfs.* - Arzt Verein in Hamburg, 7 novembre 1914; in « Revue Neur. », 1915.
- IDEM. « Mediz. Klinik, 1915, s. 501.
- OPPENHEIM. *Die Kriegsverletzungen.* Berlin Kriegsärztl. Abende. 19 janv. 1915. « Revue Neurol. », 1915.
- PICQUÉ et ROUSSEAU. LANGWELT. *Plai incomplète du sciat. popl. ext. par coup. de feu.* Soc. de Chirurgie, Séance du 18 nov. 1914; « Revue Neur. », 1915, p. 334.
- PUTTI. « Clinica Chirurgica », n. 78, anno 1916.
- REICHMANN. « Arch. f. Psych. » Berlin, Bd. 56.
- REZNICEK. *Ueber die Verletzungen, etc.* « Z. f. d. Ges. Neur. », Bd. 11, n. 5, 1915.
- RICCA. *Il problema clinico-chirurgico delle lesioni da guerra, ecc.* « Policlinico », volume XXV-M, 1918.
- RUGGI, XXV Congresso della Soc. It. di Chir., IV seduta, marzo 1917.
- SANGER. in WECHSBERG (l. cit.).
- STOFFEL. « Zeits. f. ortopäd. Chirurgie », 1910 e passim fino al 1915.
- SPIELMEYER. *Zur Klin. u. Anat. der Nervenschussverletzungen.* « Z. f. Psych. », XIX, orig. 1915, s. 415.
- SCARPINI. *Paralisi dissociate ecc.* « Riv. it. di Neurop. », vol. XI, fasc. II, 1918.
- TINEL. *Les Blessures des Nerfs.* Masson e C<sup>ie</sup>, Éditeurs, 1916.
- VERGA e SALA. *Le lesioni dei nervi periferici.* Pavia, 1917.
- WECHSBERG. *Kriegsverletzungen der peripher. Nerven.* « Zeit. der ges. Neurol. », 1917; Originalien, s. 345.
- ZELLER. « Jahrs. f. erglt. Forts. », 1914.



## II.

CENTRO NEUROLOGICO DEL CORPO D'ARMATA DI BARI E DELLA PIAZZA MARITTIMA DI TARANTO  
diretto dal Prof. GAETANO BOSCHI

## Lesioni nervose da influenza

per il dott. GUSTAVO TANFANI.

Tra le complicanze nervose della influenza descritte nella ultima epidemia pare che le forme emorragiche non siano state messe in rilievo con molta frequenza.

Il Caussade parla di macchie rosse trovate all'autopsia sul lobo sfenoidale, a livello della scissura di Silvio, il Lemierre ha veduto qualche encefalite emorragica, il Bonome ependimiti emorragiche.

Da questo punto di vista la casistica offerta da questo Centro Neurologico verrebbe a colmare una deficienza statistica per quanto riguarda il carattere delle lesioni centrali. Ed anche qualche utile considerazione ci può suggerire l'esame delle complicazioni periferiche qui presentatesi.

Espongo in toto e brevemente le osservazioni praticate, prescindendo dalle forme funzionali.

Sold. S... M..., 11° Cavalleggeri, Cl. 1896. Entrato il 29 novembre 1918. (Cart. n. 735). — *Paralisi parziale del n. radiale destro.*

Ricoverò all'ospedale da campo il 25 settembre per bronco-polmonite influenzale iniziata sul Piave. Alla metà di ottobre, quando cominciava a declinare il periodo febbrile, insorse paralisi del radiale destro accompagnata da dolori all'arto. Quando entra da noi (ai primi di gennaio) vi è limitazione della estensione attiva della mano, non si osservano turbe di sensibilità obiettiva; all'esame elettrico la reazione degenerativa è limitata al primo radiale esterno che apparisce ipotrofico e sul quale la contrattilità idio-muscolare è esagerata. Semplice lieve ipoeccitabilità faradica agli altri muscoli innervati dal radiale.

Il 17 febbraio, dopo un periodo di applicazioni galvaniche, esce guarito avendo riacquisito la normale funzionalità dell'arto, a quattro mesi di distanza dalla manifestazione primitiva.

Sold. P... V... Scuola Motoaratrici. Cl. 1891. Entrato il 3 novembre 1919. (Cart. n. 1264). — *Paralisi del n. radiale sinistro.*

Nell'ottobre 1918 per influenza con bronco-polmonite ricoverò all'ospedale di Foggia. La febbre durò un mese. Verso la fine del periodo febbrile si accorse di diminuzione di forza muscolare all'arto superiore sinistro. Al suo ingresso presenta: mano pendula con dita semiestese. Ipotrofia della muscolatura della faccia posteriore dell'avambraccio. Appena accennati i movimenti di estensione della mano, turbe di senso nell'ambito del radiale sinistro.

La pressione sul tragitto del tronco nervoso e sulle masse muscolari da esso dipendenti è dolorosa. Elettricamente ipoeccitabilità faradica e galvanica, senza inversione di formula, nel campo del radiale.

Viene dimesso il 4 aprile con eccitabilità elettrica normale e possibilità di tutti i movimenti attivi.



Sold. D... R..., del 75° Fanteria. Cl. 1889. Entrato il 9 marzo 1919. (Cart. n. 1622). — *Neurite bilaterale del circonflesso*.

Riferisce di essersi ammalato nel settembre 1918, sul fronte francese, d'influenza con bronco-polmonite. A metà di ottobre cominciò ad avvertire debolezza agli arti superiori e dolenzia alle spalle. La febbre durò fino al 15 novembre. Dopo 3 mesi di licenza entra al nostro Centro presentando ipotrofia muscolare assai accentuata ai due deltoidi (specie a destra). Le masse muscolari sono vivamente sensibili alla palpazione; vi è aumento della contrattilità idio-muscolare. Non alterazioni di sensibilità obiettiva. Limitazione della abduzione attiva delle braccia, che non raggiungono i 90 gradi. Elettricamente si riscontra reazione degenerativa ai due deltoidi, con ipoeccitabilità faradica, ipoeccitabilità galvanica, inversione polare e contrazione lenta. L'ipoeccitabilità è più marcata a destra.

Ora è molto migliorato, però ad otto mesi di distanza dallo inizio della complicazione nervosa non si ha ancora la risoluzione completa del processo.

In tali casi si tratta dunque di lesioni nervose periferiche a tipo neuritico, con compromissioni limitate a singoli tronchi nervosi (in un sol caso bilateralmente) o ad alcuni rami di un sol nervo, a differenza di quanto si ritiene avvenga abitualmente nelle neuriti infettive, dove la lesione è bilaterale e simmetrica. Altra eccezione alla consueta sintomatologia è rappresentata dall'ultimo caso descritto, nel quale la paralisi, invece di interessare le parti distali degli arti, si era localizzata alla radice.

Rileviamo anche come in tutti tre i casi fossero colpiti nervi dell'arto toracico, mai di quello addominale. Ricordando il parere di Negro, che i nervi dei soggetti colpiti da influenza si trovino in una condizione di particolare stanchezza — per effetto dei tossici specifici che hanno agito su di essi — e quindi in condizione di potere, per una qualsiasi causa concomitante, lasciare il campo ad una vera neurite conclamata, e richiamando ciò che sostiene la scuola viennese che l'influenza sia una malattia vagotonica, crediamo non sia illecito pensare ad una compartecipazione autonomotonica, e cioè congestizia, nell'ambito di nervi aventi la loro innervazione simpatica in dipendenza degli stessi metameri spinali ai quali corrispondono i visceri di predilezione ammalati nell'influenza, e cioè i visceri respiratori.

Sold. S... G..., 14 Comp. Presidiaria. Cl. 1894. Entrato il 5 dicembre 1918. (Cart. n. 768).

Mentre era ammalato di influenza con bronco-pneumonite in Macedonia, nel mese di ottobre, improvvisamente gli insorse emiplegia.

Attualmente presenta paralisi completa di moto alla metà sinistra del corpo, con tendenza alla contrattura flessoria all'arto superiore, e con tutti i segni di lesione organica delle vie piramidali. Non vi sono alterazioni di sensibilità, non disturbi della parola, non accessi convulsivi. L'intelligenza è ben conservata.

Soldato L... E..., 162° Regg. Fanteria. Cl. 1898. Entrato il 23 gennaio 1919. (Cart. n. 1185).

Nell'ottobre 1918 fu colto da influenza in Macedonia, con complicanza bronco-pneumonitica. D'un tratto, durante il periodo febbrile, comparve emiplegia totale destra ed afasia.

Ora presenta disartria, emiparesi destra, manifestamente organica capsulare, con conservazione della sensibilità obiettiva.

Soldato F... G..., 71 Comp. Presidiaria. Entrato il 1° ottobre 1919. (Cart. n. 1510).



Nel novembre 1918 mentre era ricoverato in ospedale da campo per bronco-pneumonite influenzale, fu colto improvvisamente (venti giorni dopo l'inizio del periodo febbrile) durante la notte da paralisi motoria a sinistra.

Presenta tuttora emiplegia totale sinistra (paresi del facciale) con contrattura in flessione dell'arto superiore.

Sensibilità indenne. Parola libera. Nessun fatto psichico. Presenti tutti i sintomi obbiettivi della lesione organica piramidale.

F... G..., borghese, di anni 38.

Al decimo giorno di infezione influenzale, nel mese di gennaio, comparve lentamente, preceduta da cefalalgia e qualche disturbo psichico e accompagnata da sopore, emiplegia destra con afasia motoria che persiste tuttora. Non vi sono alterazioni di senso. Manifesta tendenza alla contrattura. Segni organici di lesione piramidale.

Nei nostri casi, meno forse l'ultimo su cui torneremo, è da ritenere con la maggiore probabilità che si sia prodotta una vera e propria emorragia cerebrale nel dominio della arteria lenticulo-striata.

L'insorgenza rapida, improvvisa, per *ictus*, l'emiplegia totale, completa, l'assenza di turbe di sensibilità, la mancanza di disturbi psichici e di accessi convulsivi stanno ad indicare che la lesione interessava la capsula interna.

Si è indotti alla ipotesi che le tossine microbiche trovantisi nel sangue circolante abbiano prodotto una lesione materiale del sistema circolatorio (probabile degenerazione cellulo-adiposa) e conseguente fragilità anormale delle pareti arteriose, o una vera arterite simile a quella che Vulpian, Sorel, Accorimboni e Calcaterra hanno riscontrato nelle emiplegie dei tifosi. Secondo Stademann l'emorragia, in tali casi, potrebbe essere anche prodotta non direttamente dalle tossine elaborate dal germe ma indirettamente per la alterata crasi sanguigna (come nella scorbuta) da esse determinata. Altre opinioni (riferite da Da Sauro) intorno alla genesi delle emiplegie eberthiane, ma che non mi sembra possano adattarsi alla interpretazione di quelle da influenza, sono state emesse da Charrier (fatti anemici o congestizi per l'azione vaso-costrittrice o vaso-dilatatrice delle tossine), da Lucatello (lesione diretta dei centri nervosi prodotta dagli stessi bacilli), da Galletti (embolismo), da Withington (encefalite microbica).

Rammento che Virchow ha dimostrato anatomicamente l'esistenza della emorragia cerebrale da influenza e che Marcovici, nella recentissima descrizione dei suoi due afasici di origine influenzale, pensa pure che la causa sia da cercarsi in una emorragia.

Meno netta dei primi tre casi, in pro della natura emorragica della alterazione, è stata la fenomenologia quale viene riferita per l'ultimo, dove la lentezza nel costituirsi della emiplegia ed i fenomeni psichici farebbero pensare ad una lesione trombotica; ma se vogliamo dar valore di analogia con gli altri casi più chiari possiamo essere esitanti nell'asserire che si sia veramente trattato di trombosi, poichè non è da escludere che i disturbi prodromici (ai quali chi scrive non ha assistito) dipendessero da una congestione la quale avrebbe potuto precedere l'emorragia: nell'ultima pandemia influenzale le congestioni cerebrali sono state rilevate anatomopatologicamente da Lemierre.



Conforta l'ipotesi di una origine emorragica delle lesioni emiplegiche da noi constatate la genialità del morbo altrimenti manifestata. Tutti rammentano infatti come l'epistassi sia salita al grado di sintoma quasi patognomonico del periodo iniziale, e che le complicazioni bronco-polmonari si accompagnavano spesso ad emoftoe.

L'influenza è una malattia emorragipara, come la porpora, la leucemia, l'emofilia. Gouget ha descritto recentemente la comparsa di un ematoma diffuso dei muscoli retti dell'addome in un suo caso d'influenza.

Ci soccorrono in questo concetto anche i dati di laboratorio. Qualunque sia l'agente patogeno primitivo della influenza, probabilmente un afanozoo, è risultato dalle ricerche di molti autori che nell'ultima epidemia si trattava di una associazione microbica. Micheli e Satta hanno dimostrato che oltre al bacillo di Pfeiffer, che con grande frequenza si associa all'ignoto virus, si trovano anche il pneumococco nel 65 % dei casi e lo *streptococcus piogenus emolyticus* nel 90 % delle complicazioni bronco-polmonari.

Sembra inoltre ormai acquisito (Dragotti) che la comparsa delle varie complicazioni dipenda da una caratteristica individuale del ceppo del virus che determina la malattia.

#### CONCLUSIONI.

Volendo mettere in evidenza ciò che a me sembra risultare di più importante dallo studio dei casi surriferiti, concluderei:

1. Nell'ultima pandemia influenzale la forma nervosa, se è stata piuttosto rara, si è presentata in complesso con caratteri di notevole gravità (come E. Morselli rilevava in una riunione dei medici liguri nel dicembre scorso);

2. Le forme neuritiche preferiscono colpire l'arto toracico, probabilmente in relazione topografica metamerica con la affezione viscerale (di natura vagotonica);

3. Le manifestazioni organiche del sistema nervoso centrale sono state da noi prevalentemente od esclusivamente di natura emorragica.

#### NOTE BIBLIOGRAFICHE.

- CAUSSADE. Soc. Méd. des Hôpitaux, Ott. 1918.  
 LEMIERRE. « Gazette des Hôpitaux, Marzo 1919.  
 « Quaderni di Psichiatria », n. 7-8, 1919.  
 MICHELI e SATTA. « Policlinico » n. 7-8, 1919.  
 NEGRO. Atti della R. Accademia Medica di Torino, 1919.  
 WITHINGTON. « The American Journ. of the Med. Sciences », n. 2, 1919.  
 DE SAURO. « Policlinico » F. 1, 1919.  
 DRAGOTTI. « Policlinico » F. 6, 1919.  
 TABBONI. Società Medico-chirurgica di Bologna, gennaio 1919.  
 MARCOVICI. « Wiener klin. Wochen. » n. 49, 1919.  
 GOUGET. Société méd. des Hôpitaux, Mai 1919.

**Diritti di proprietà riservati.** — L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.



# IL POLICLINICO

## SEZIONE MEDICA

FONDATA DAL

**Prof. GUIDO BACCELLI**

### SOMMARIO:

I. **G. Vernoni.** — *Studi sulla influenza epidemica.* — II. **G. Antonelli.** — *Cirrosi biliare ipertrofica a forma ipersplenomegalica.*

### I.

ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA.  
Direttore Prot. G. TIZZONI.

## Studi sulla influenza epidemica (\*)

per il dott. GUIDO VERNONI, aiuto e libero docente.

### SOMMARIO.

1. Osservazioni cliniche.
2. Anatomia e istologia patologica.
3. Ricerche sul malato.
4. Cenni batteriologici.
5. Considerazioni sulla etiologia e patogenesi della malattia.

Riferisco in queste pagine il risultato delle ricerche e osservazioni che ho potuto fare nel corso della recente e grave epidemia d'influenza scoppiata in Bologna alla metà del settembre 1918 e durata, allo stato di massima intensità, per quasi tre mesi.

Il presente lavoro, per quanto limitate ne possano essere le conclusioni, deriva tuttavia dalla raccolta e dallo studio di numerosissimi fatti: ciò che sarebbe stato certo impossibile, senza il concorso e l'aiuto di molti superiori e colleghi che debbo vivamente ringraziare: primi tra questi i ten. colonnelli Chini e Cottafava, Direttori dell'Ospedale Militare Principale, che mi dettero l'autorizzazione e gli aiuti necessari per le numerose autopsie, il ten. colonnello Sabbatani dirigente dell'Ospedale Militare del Seminario, e i dott. tenente Fenoglio, tenente Vicenzi e capitano Perrucci, i quali tutti mi aiutarono in ogni maniera loro possibile.

### 1. — Osservazioni cliniche.

In tempo di epidemia di influenza si osservano svariate forme morbose che, per quanto notevolmente diverse tra loro, presentano tuttavia alcuni caratteri famigliari di evidente constatazione.

(\*) Il presente lavoro è stato letto alla Società Medica Chirurgica di Bologna, ed illustrato con proiezioni di microfotografie, nella seduta del 10 marzo 1919.



Si osservano:

a) forme di volgare *raffreddore* con fenomeni flogistici anche meno intensi che di ordinario, con poche linee di temperatura, ma accompagnate da grave disappetenza e dispepsia, e seguite da profonda astenia che si prolunga per vari giorni: ciò che non accade mai nella ordinaria coriza;

b) forme febbrili a inizio improvviso, senza alcuna localizzazione infiammatoria avvertibile, con senso di profondo malessere, dolori diffusi e vaganti — specie *lombari* — talora nevralgie, specie al capo e frequentemente al n. supraorbitale; sempre catarro gastrico grave. La febbre, che può essere più o meno elevata, talora all'inizio preceduta da qualche brivido, suole cessare al terzo o al quinto giorno. La convalescenza è piuttosto lunga. Permane per molti giorni astenia profonda, disappetenza, stato anemico;

c) forme come la precedente, con dolori diffusi, specie lombari con o senza vere e proprie nevralgie; ma accompagnate da catarro bronchiale diffuso o da semplice tracheite; le quali localizzazioni tracheo-bronchiali possono comparire all'inizio della malattia insieme con la febbre, come possono invece manifestarsi solo uno, due o tre giorni dopo l'inizio della malattia. La durata di queste forme è variabile potendo prolungarsi più o meno secondo il decorso della infiammazione delle vie respiratorie;

d) forme che si iniziano come le precedenti b) e c), ma nelle quali, a un certo momento, e precisamente o subito all'inizio o dopo alcuni giorni di malattia, spesso quando la febbre dei primi 3 o 5 giorni è già scomparsa da 24 ore, sopravvengono gravi fatti infiammatori polmonari o pleurici, o pleuro-polmonari. In un minor numero di casi questi gravi fatti sopraggiunti, anzichè dell'albero respiratorio, sono a carico dell'intestino, manifestandosi con diarrea.

Di queste gravi o gravissime forme, in particolare di quelle *toraciche*, si presentano alcuni tipi distinti:

1) forme di broncopolmonite ordinaria, con tutti i caratteri comunemente propri a questa forma morbosa; decorso aciclico, frequenti ricadute per moltiplicazione di focolai, gravità dipendente non tanto dal processo in sè, quanto dalla resistenza dell'organismo che ne è affetto;

2) forme in cui la complicazione infiammatoria toracica si inizia *improvvisamente* e si accompagna con fierissimi dolori alla base del torace, specie alla regione epatica e all'epigastrica, ove la palpazione è dolorosissima. La gabbia toracica è come paralizzata e inchiodata dal dolore. Le ombre del Litten scompaiono; il respiro è estremamente superficiale; alle basi vi è silenzio respiratorio quasi assoluto. In queste forme il delirio è frequente, come pure tentativi, spesso riusciti, di suicidio, che non si sa bene se dovuti più alla alterazione mentale o non piuttosto alla insofferenza dei dolori che non danno requie. In queste forme, il più spesso rapidamente mortali, alle localizzazioni infiammatorie polmonari si associano, o anzi prevalgono, quelle pleuriche, diffusissime;

3) forme in cui la complicazione infiammatoria toracica (polmoniti più o meno lobari) si accompagna con intensa *cianosi*: forme quasi sempre mortali, talora in brevissimo tempo. Il malato ha fame d'aria: si sente « senza polmoni », ma non ha dolori speciali. La psiche può essere integra sino all'ultimo o esservi delirio, spesso tranquillo e quasi sognante, altre volte agitato;



4) forme tifose gravi, con reperto polmonare vario, a decorso prolungato, anche queste il più delle volte mortali.

## 2. — Anatomia e istologia patologica.

Sono state praticate 20 autopsie, completate in 17 casi con l'esame microscopico di preparati fatti al congelatore, o dopo inclusione in paraffina, dei principali visceri, esclusi i centri nervosi. Sedici di queste autopsie si riferiscono a soldati della età dai 19 ai 27 anni, morti per forme acute o acutissime: sei di essi erano anche stati affetti da malaria o recente o pregressa; in due vi erano precedenti di affezioni pleuriche o bronchiali; negli altri otto nulla di notevole risultava dall'anamnesi che si era potuta raccogliere. Un'altra autopsia riguarda una giovane donna della Clinica Dermosifilopatica, luetica da due anni e mezzo e iterica da un mese e mezzo, curata con arsenobenzolo e con Wassermann negativa che si ammalò poi di forma acuta influenzale e morì in delirio. Le ultime tre autopsie sono di bambini dai 7 ai 12 anni, della Clinica Pediatrica, morti per bronco polmonite da influenza. Solo in questi tre casi non sono stati praticati gli esami istologici.

### TORACE.

*Pleure.* In due soli casi, uno dei quali un bambino, le pleure sono state trovate bilateralmente normali. Due volte vi era raccolta bilaterale di liquido sieroso limpido. Nove volte (45 %) si sono constatate nell'una o nell'altra pleura semplici aderenze senz'altre forme di essudato: una volta bilateralmente, sei volte solo a sinistra, due volte solo a destra. Queste aderenze avevano talora l'aspetto di residuo di flogosi pregresse e interessavano o diffusamente il cavo pleurico o solo l'apice polmonare; altre volte invece avevano piuttosto l'aspetto di pseudo membrane recenti e interessavano allora quasi sempre la regione diaframmatica.

Dodici volte (60 %) si trovò o nell'uno o nell'altro cavo pleurico, oltre ad eventuali aderenze da pseudomembrane, un essudato del tipo siero-fibrino-purulento o fibrino-purulento, variando da caso a caso la quantità rispettiva dei singoli componenti dell'essudato stesso. Questa forma grave di infiammazione pleurica era bilaterale in cinque casi (25 %), esclusivamente a destra in sei casi (30 %), ed esclusivamente a sinistra in un solo caso (5 %).

La notevole frequenza e gravità di questa forma di pleurite ne indica la grande importanza. Nei casi di questo genere il liquido raccolto nel cavo pleurico può essere scarso, e così è il più delle volte, oppure abbondantissimo, essendo allora il polmone grandemente compresso, rimpicciolito, atelettasico. Questo essudato è sempre torbido per la presenza di stracci di fibrina natanti; è inodoro, privo di gas; nei casi complicati da ittero tanto il liquido che la fibrina sono colorati dalla bile.

Le pleure, tanto quella parietale che quella viscerale, maggiormente questa ultima, sono rivestite da stratificazioni di fibrina, talora molto spesse; la base polmonare è il più delle volte aderente al diaframma. Il pericardio partecipa con molta facilità a questo processo mostrando le stesse alterazioni delle pleure. Esaminando più minutamente queste sierose si rileva come, oltre alle stratificazioni



superficiali di fibrina, esse sieno notevolmente ispessite per un esteso edema gelatinoso che si forma nello spessore delle sierose, dissociando e divari-



Fig. 1. Caso 173. — Zona marginale di polmone. Dall'alto al basso: stratificazione villosa di fibrina alla superficie pleurica; pleura edematosa, ispessita, scarsamente infiltrata; alveolite prevalentemente emorragica. 1 × 73.

cando gli elementi della loro trama connettivale, di guisa che la sottile membrana si trasforma, in breve volgere di tempo, in un grosso strato molliccio e ricco di liquido. Questa alterazione si propaga e si diffonde profondamente nel polmone lungo i setti connettivali che hanno rapporti con la pleura: e nella pleura parietale il processo infiammatorio si affonda pure nel cellulare sottostante, raggiunge negli spazi intercostali i muscoli, penetra tra i vari strati, invade il connettivo nel quale decorrono vasi e nervi intercostali che vengono così avvolti e compressi dall'essudato.

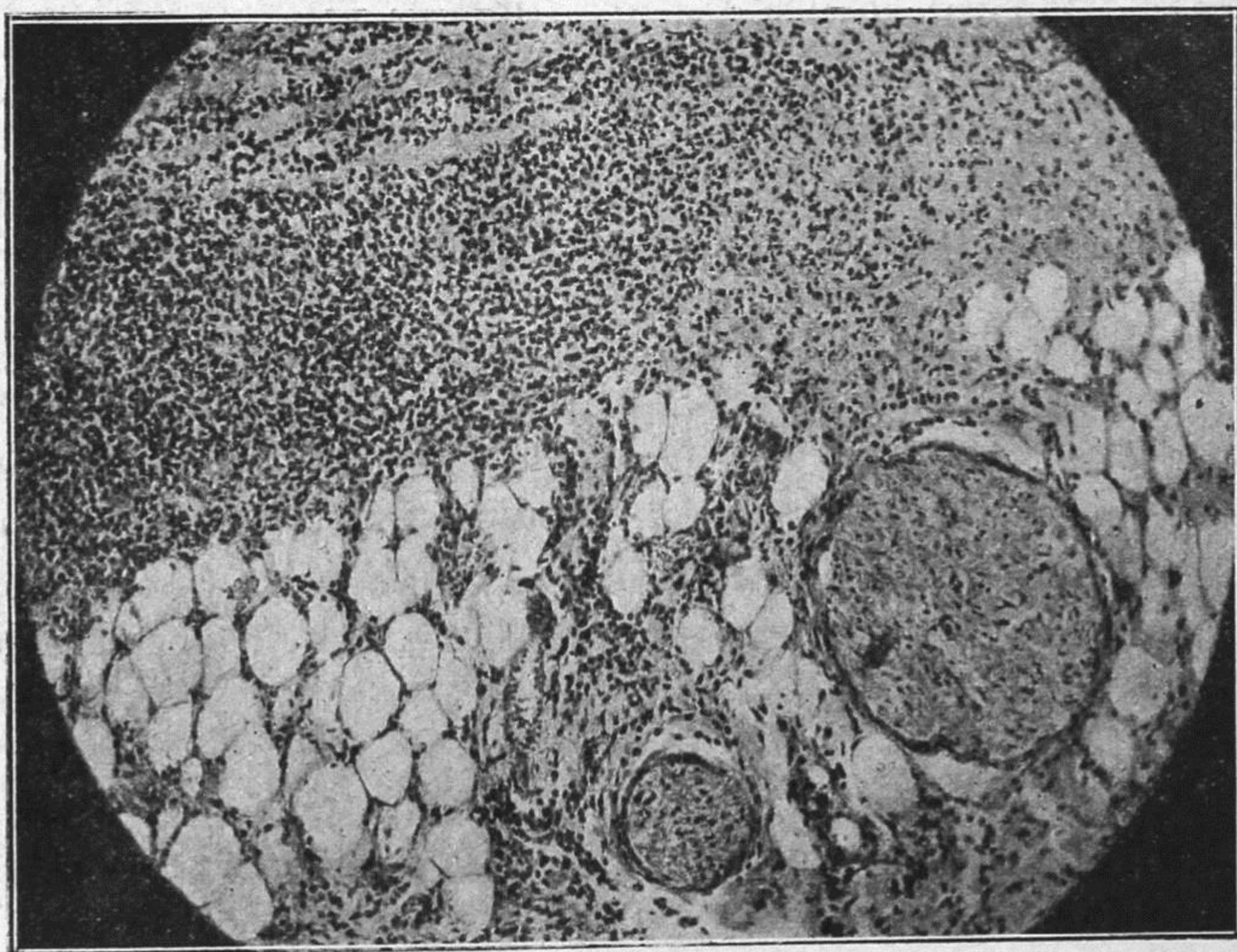


Fig. 2. Caso 179. — Tessuto adiposo intercostale: infiltrazione purulenta giunta in contatto coi nervi intercostali. 1 × 113.



La natura e la sede di queste alterazioni spiegano ben chiaramente la violenza inusuale dei dolori pleuro-diaframmatici, la immobilità riflessa del torace e il conseguente silenzio respiratorio.

Questo essudato gelatinoso è costituito da un liquido sieroso che apparisce nei preparati finemente granuloso (albumina coagulata); gli elementi cellulari sono scarsi e prevalentemente mononucleati con protoplasma abbondante; talora sono del tipo plasmacellulare. Qua e là nel tessuto si vedono striscie di pus che seguono probabilmente spazi connettivali preformati.

L'endotelio di rivestimento della sierosa può degenerare e scomparire nella massa dell'essudato; talora invece, specie dove il processo è meno violento come sul pericardio, sotto uno strato di fibrina si può ritrovare l'endotelio in via di attiva proliferazione a formare delle gettate che si affondano nel tessuto, e qua e là delle cellule giganti polinucleate, tipiche.

*Polmoni.* Il polmone è, in qualche raro caso, compresso dal versamento pleurico, ridottissimo di volume, compatto, quasi privo di aria, di colore ardesiaco, sospinto in alto verso l'ilo. Microscopicamente offre il quadro della atelettasia recente, con zone alternate di congestione e di anemia.

Nella grande maggioranza dei casi i polmoni sono aumentati di volume e di consistenza e quindi di peso. La sierosa di rivestimento, quando non è ricoperta da pus o fibrina, appare congesta e disseminata di chiazze emorragiche sottopleuriche.

Qualche volta vi è enfisema vicariante dei lobi superiori o del margine anteriore di un lobo pneumonico.

Al taglio spicca la intensa congestione generale, eccettuate le parti eventualmente enfisematose. Le alterazioni constatabili sono diverse: nella grande maggioranza dei casi, già alla palpazione si avverte una consistenza come *muscolare* del lobo inferiore di entrambi i polmoni, consistenza che può essere completa in tutto il lobo o solo nella sua parte posteriore, rimanendo invece il margine anteriore di consistenza normale o anche diminuita per enfisema.

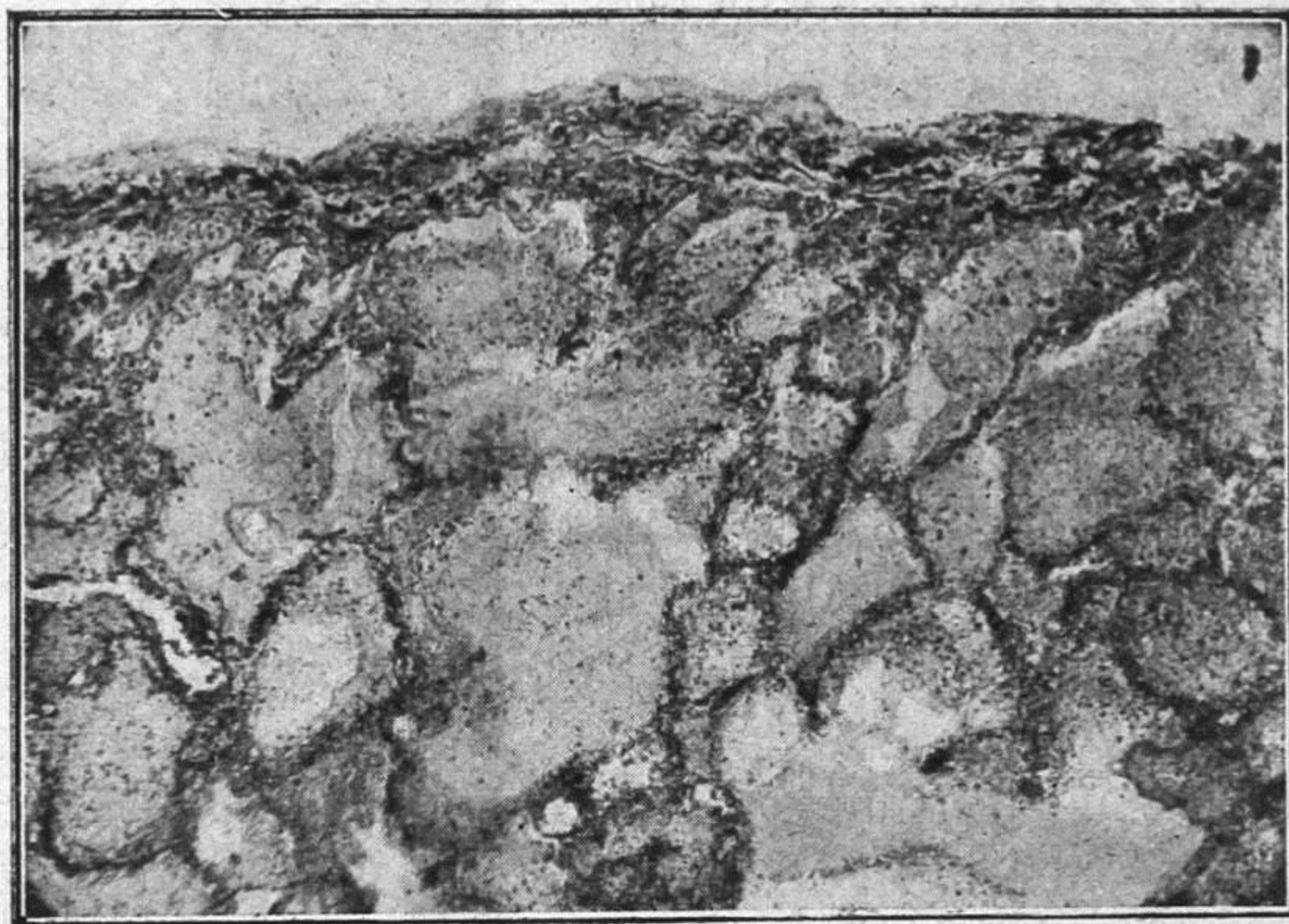
L'alterazione fondamentale, cioè più costante e più estesa, e alla quale si possono aggiungere successivamente le altre, si presenta alla ispezione della superficie di taglio con i seguenti caratteri: tessuto di color rosso cupo intenso, succolento, turgido di sangue, poverissimo o del tutto privo di aria, lucido e liscio, oppure finissimamente granuloso per lo sporgere del contenuto alveolare: aspetto granuloso ben diverso da quello prodotto dall'essudato cruppale che è caratterizzato da granulazioni più grossolane, asciutte ed opache, non già così minute, umide, lucide e splendenti come nel caso in parola.

Questo tessuto così alterato ha un peso specifico o uguale o di poco superiore a quello dell'acqua, per cui un piccolo pezzo di polmone messo in acqua o rimane immobile a qualunque profondità lo si abbandoni, o cade molto lentamente al fondo.

L'alterazione ora descritta è prodotta da un'essudazione intraalveolare diffusa di siero più o meno sanguinolento, povero di elementi cellulari di desquamazione e di



essudazione, accompagnata da forte congestione dei capillari alveolari. Numerosi fatti di ordine clinico, anatomo-patologico e batteriologico, permettono di considerare la lesione in parola come espressione di



F.g. 3. Caso 169. — Polmonite sierosa. Alveoli sottopleurici: alcuni dilatati, tutti ripieni di liquido sieroso coagulato, con scarsi elementi cellulari. 1 x 49.

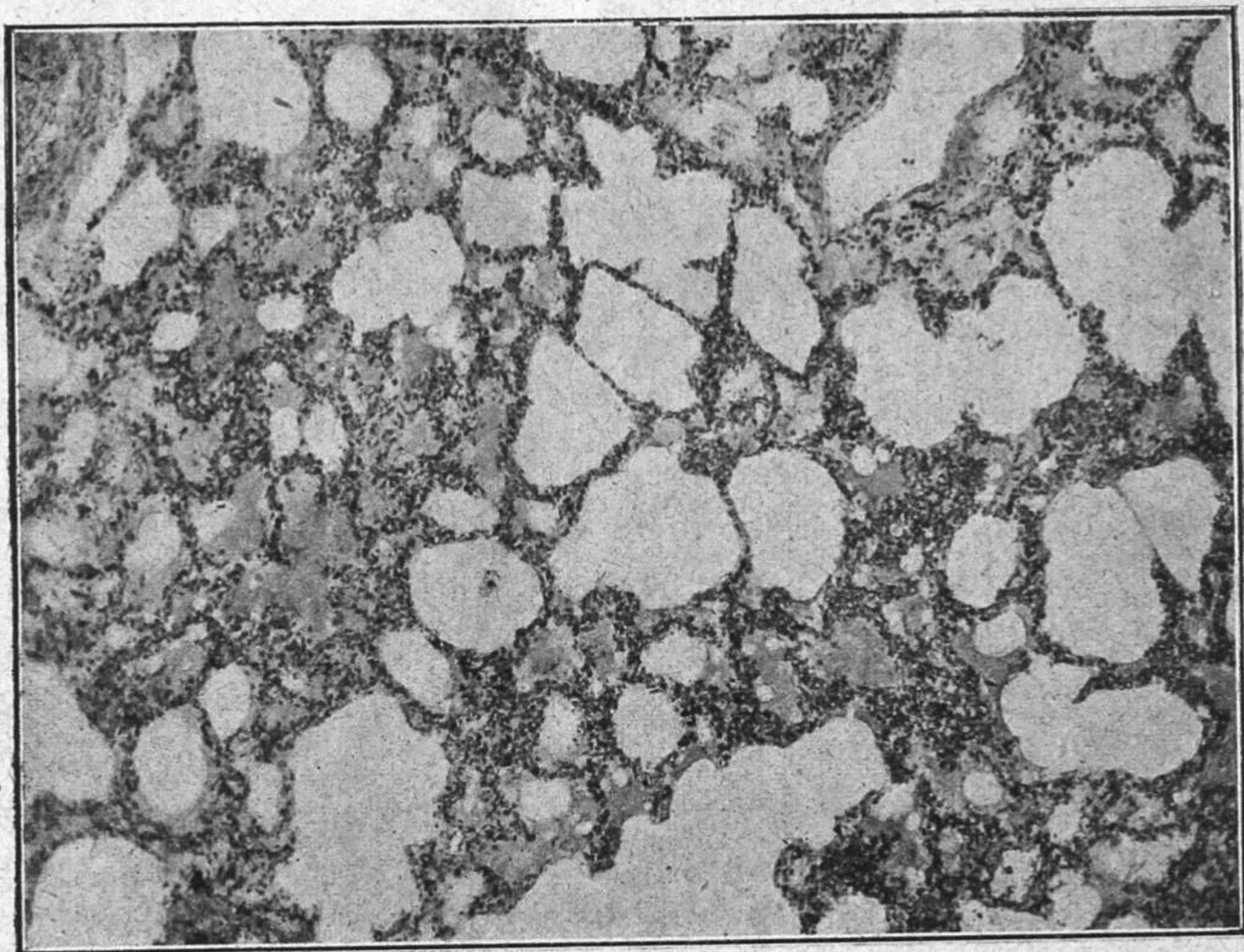


Fig. 4. Caso 169. — Alveoli polmonari enfisematosi alternati con alveoli più piccoli con essudato sieroso. 1 x 69.

un processo infiammatorio acuto: si tratta dunque di una *polmonite sierosa* o *siero-emorragica lobare* o *quasi lobare*, che, per l'aspetto delle alterazioni che produce potrebbe anche designarsi come *polmonite liscia* e che trasforma il parenchima polmonare, in un tessuto che non può dirsi *epatizzato*, ma piuttosto, se un paragone è necessario, *splenzizzato*, per quanto anche questo confronto non sia molto esatto.



Irregolarmente distribuite in questo tessuto pneumonico sono frequenti delle emorragie capillari che possono giungere sino alla vera e propria necrosi o infarcimento emorragico (un caso in un bambino).

Queste lesioni (essudato siero-emorragico, emorragie capillari) spiegano lo sputo siero-sanguinolento o addirittura emorragico.

Spesso il processo pneumonico non è così omogeneo come ora è stato descritto: in un altro lobo, o nello stesso lobo a polmonite siero-emorragica, si vedono delle zone meno umide, lisce e lucenti, o anzi talora addirittura asciutte, granulose ed opache; meno rosse, o anzi addirittura grigiastre o grigio-giallastre; più compatte e a peso specifico più elevato, per cui dei pezzetti cadono rapidamente al fondo dell'acqua. Talora infine la superficie di taglio ha un aspetto purissimo su ampi tratti. Queste zone variamente alterate possono interessare tutto o quasi tutto un lobo, oppure essere distribuite irregolarmente sotto forma di nodi di varia grandezza e a contorno irregolare nella massa di un lobo nel rimanente splenizzato.

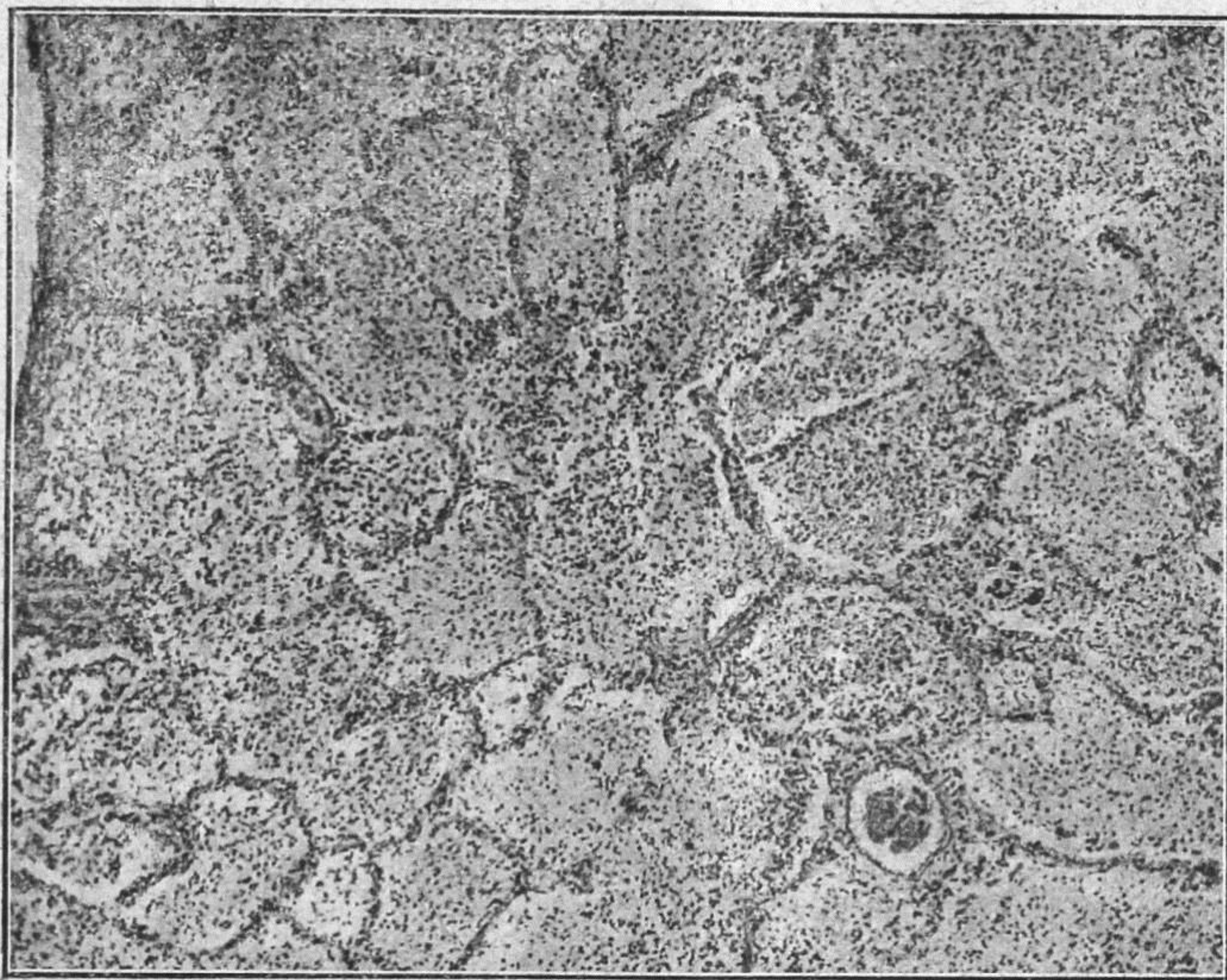


Fig. 5. Caso 174. — Bronco polmonite catarrale tipica. 1 x 68.

Istologicamente si tratta il più delle volte di una alveolite a essudato catarrale, con accumulo nella cavità alveolare di cellule desquamate e di globuli bianchi; ma tale può essere, ed è il più delle volte, l'abbondanza di questi elementi, da determinare un vero e proprio infarcimento del tessuto polmonare di cui non si distinguono quasi più i setti, o solo minime tracce. Spesso ancora esiste nell'alveolo uno scarso reticolo fibrinoso; in qualche punto può essere così abbondante da assomigliare a quello della ordinaria polmonite crupiale.



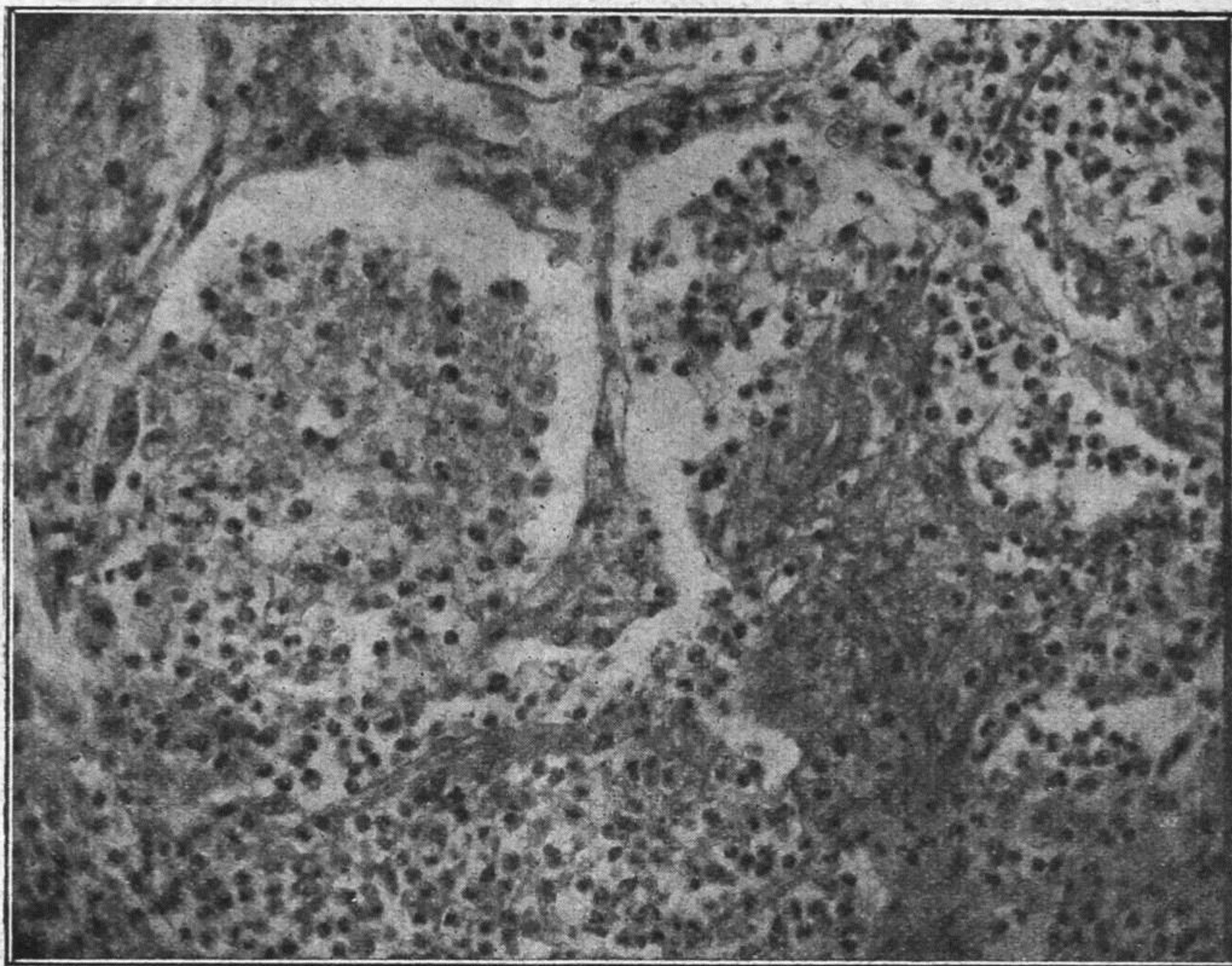


Fig. 6. Caso 165. — Zona di alveolite mista: a sinistra alveolo con essudato emorragico catarrale; a destra alveolo con essudato ricco di fibrina. 1 x 272.

Alcune volte poi il processo infiammatorio giunge in qualche parte alla completa distruzione del tessuto, si ha cioè propriamente la fusione purulenta o *ascesso parenchimatoso del polmone*, che può successivamente divenire *necrotico* o anche *gangrenoso*.

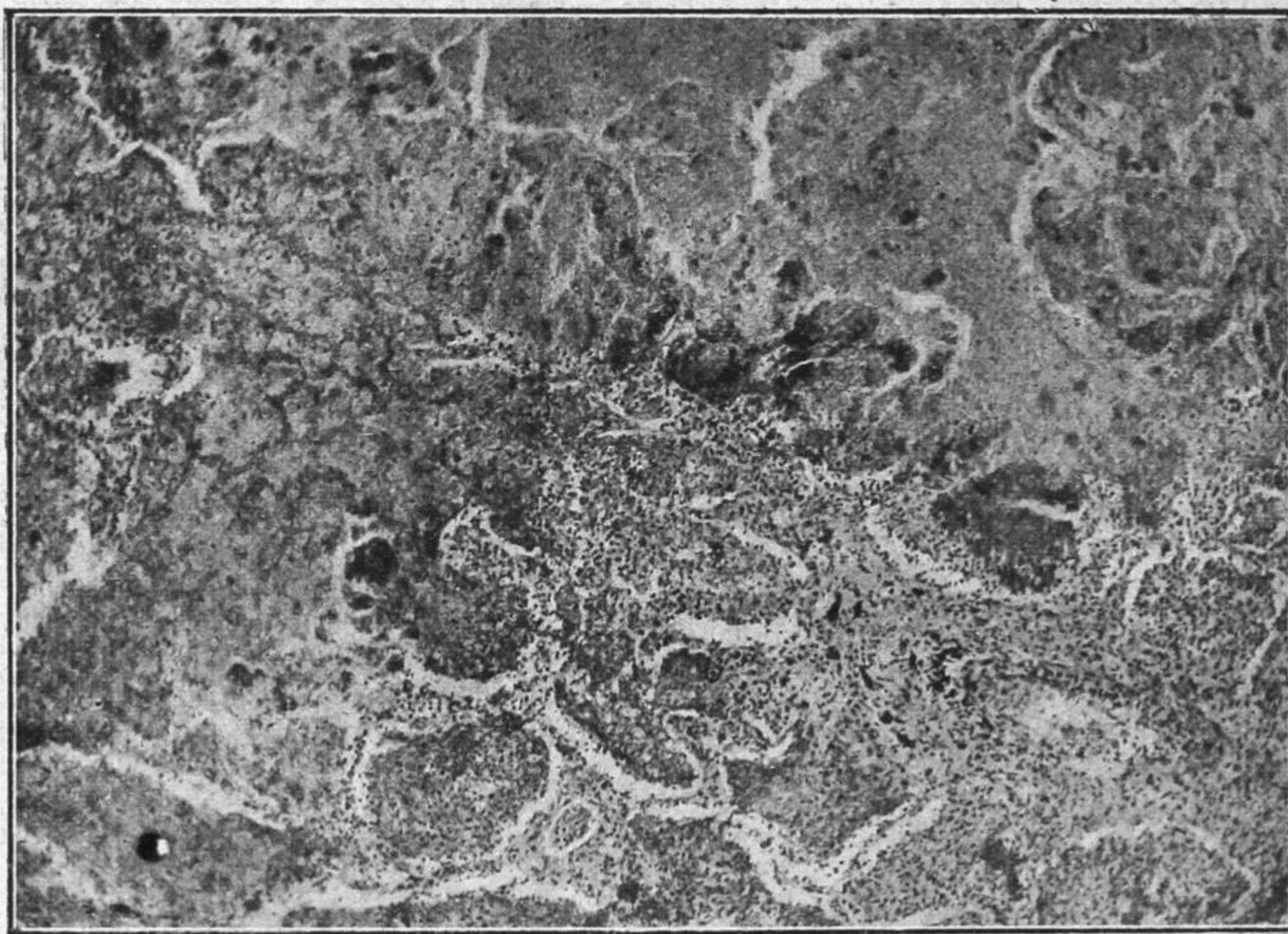


Fig. 7. Caso 169. — Necrosi del polmone. In basso alcuni alveoli polmonari ancora riconoscibili, a essudato fibrinoso; tutto il resto è tessuto necrotico, completamente amorfo, intersecato da trabecole fibrinoidi. 1 x 67.



Non sempre ciascuno dei vari tipi di alveolite ora descritti (a. siero-emorragica, catarrale, fibrinosa o purulenta) interessa in modo esclusivo ampi tratti di parenchima polmonare; spesso invece tutti questi tipi sono rappresentati e irregolarmente frammisti in una stessa zona, di guisa che accanto a un alveolo emorragico ve n'è uno con essudato catarrale e alcuni altri con essudato fibrinoso o purulento. Ma, in ogni caso, mancando una distribuzione regolare o sistematica dei vari processi, l'aspetto delle varie zone polmonari in cui prevale un dato tipo infiammatorio è sempre piuttosto omogeneo.

Talora, invece, ma più di rado, i vari tipi di processo infiammatorio si distribuiscono sistematicamente, cioè con un determinato ordine nel parenchima polmonare. Così, in un ampio tratto affetto da alveolite siero-emorragica, si può avere una diffusa bronchiolite purulenta per cui i piccoli bronchi spiccano sul rimanente tessuto come tanti noduletti biancastri. Non solo, ma a rendere più complicato l'aspetto macroscopico, intorno ad ogni bronchiolo trasformato in un canalicolo purulento, si può avere tutta una zona circostante — specie di manicotto intorno al bronco — di alveolite fibrinosa, mentre tutti gli altri alveoli più lon-

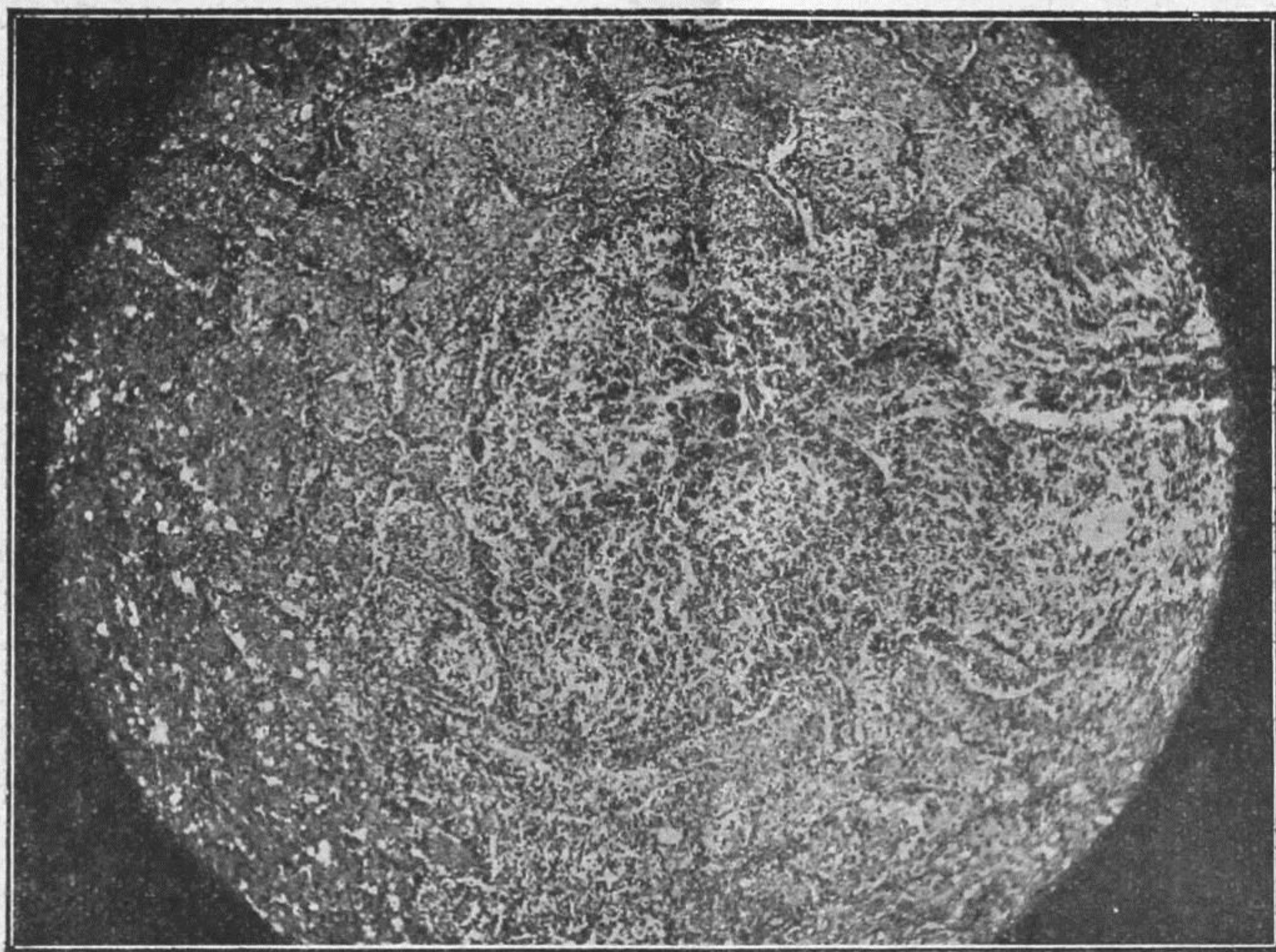


Fig. 8. Caso 173. — Polmonite peribronchiale e bronchiolite purulenta. Al centro, tagliato per il lungo, un bronchiolo trasformato in ascesso; all'intorno zona di alveolite fibrinosa che si continua (a sinistra) in una zona di alveolite emorragica. 1 x 48.

tani dal bronco sono per es. a contenuto siero-emorragico. Questi focolai bronchiali e peribronchiali possono del resto verificarsi anche in un lobo nel rimanente ancora aerato. Questo tipo di alterazione è frequente a riscontrarsi nelle ordinarie bronco-polmoniti infantili.

Da tutte le descrizioni che precedono si comprende come *macroscopicamente* il polmone abbia a) talora aspetto omogeneo (in modo tipico nella polmonite siero-emorragica lobare o quasi lobare) o, al più, chiazzato per emorragie parenchimali più o meno diffuse; b) altre volte si alternano zone a polmonite siero-emorragica



con zone a polmonite catarrale o fibrino-purulenta e si ha perciò un aspetto meno uniforme con zone irregolari rosse e zone quasi grigie; c) altre volte infine, in tratti di polmone alterati per l'uno o per l'altro processo, sono disseminati numerosi piccoli focolai lenticolari di bronchite e polmonite peribronchiale a essudato diverso da quello del rimanente tessuto circostante, onde il loro risalto sullo sfondo altrimenti modificato.

Se ci si pone il problema di sapere quali rapporti genetici intercorrano tra queste varie forme di alveolite, non vi si può dare alcuna risposta soddisfacente. Tuttavia, fondandomi sulla osservazione istologica, che mostra tutte le fasi di transizione

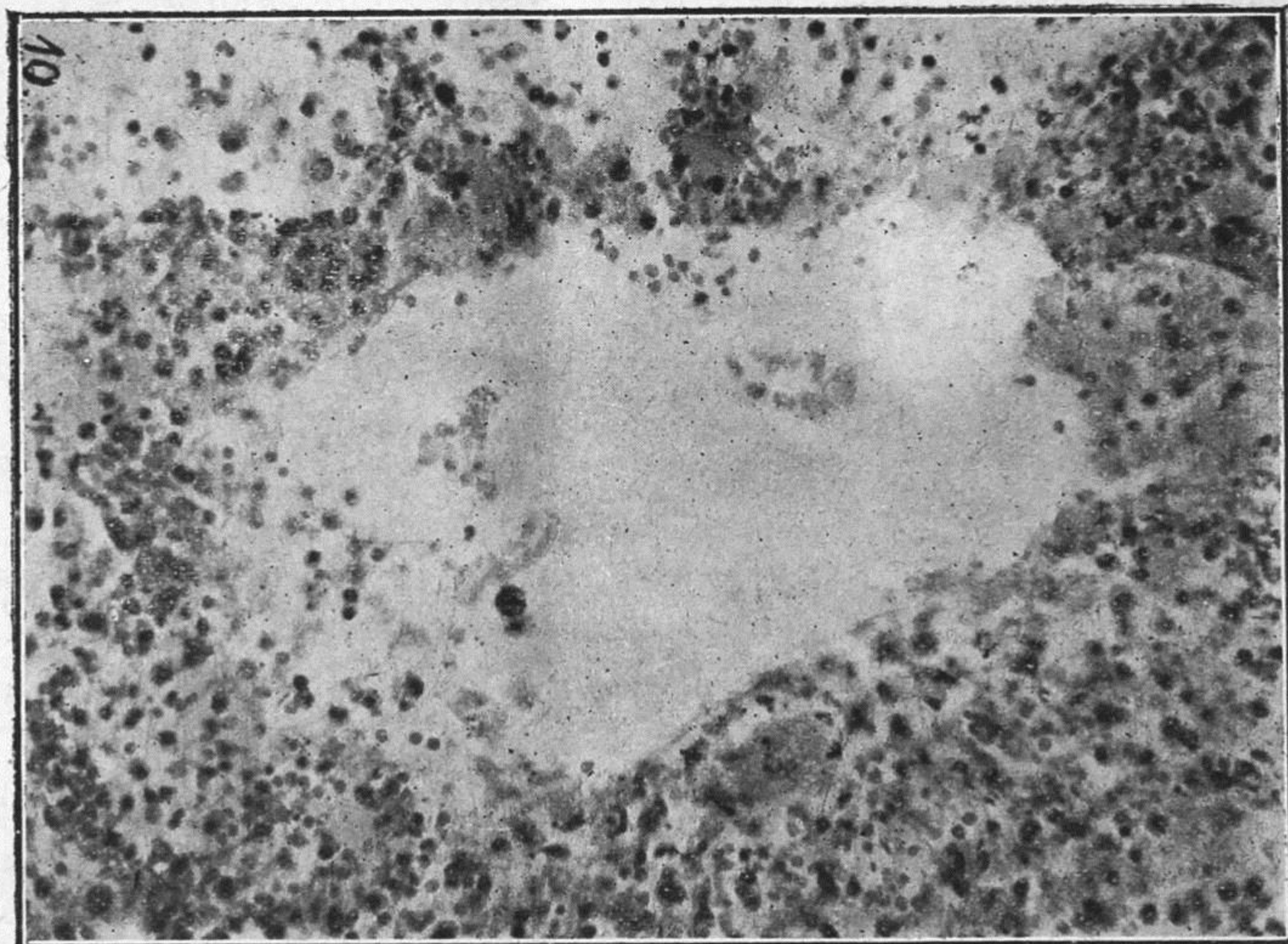


Fig. 9. Caso 168. — Alveolite catarrale attorno a un infundibulo a contenuto esclusivamente sieroso. 1 × 270.

e gli intimi rapporti di luogo tra i vari processi, sono indotto a credere che l'alterazione iniziale, rappresentata quasi sempre dalla essudazione siero-emorragica, possa trasformarsi nella forma catarrale o anche in quella fibrinosa, essendo tutte sostenute dal medesimo agente etiologico.

Le alterazioni dei grossi *bronchi* e della *trachea* sono tutt'altro che costanti talora vi è tracheite e bronchite con arrossamento ed emorragie della mucosa; altrettanto spesso invece, la mucosa è pallida e rivestita da semplice catarro o da liquido sieroso. (Molte delle descrizioni di congestione bronchiale e tracheale sono probabilmente dovute a interpretazione non esatta di fenomeni cadaverici, essendo in questi casi precocissima l'imbibizione sanguigna di queste mucose).

La frequenza con cui si riscontra al tavolo anatomico o l'una o l'altra delle forme sopradescritte di pneumonite, è talmente grande da permettere di considerare questa lesione come reperto fondamentale di questi casi mortali d'influenza. Diciotto volte su 20 autopsie (90 %), vi era infatti pneumonite; tredici volte bilaterale (65 %), quattro volte solo a destra (20 %) e una volta solo a sinistra (5 %);



nel quale unico caso il polmone destro era atelettasico per abbondante versamento pleurico.

Riunendo questi dati statistici con quelli riferiti a proposito dei versamenti pleurici siero-fibrino-purulenti o fibrino-purulenti, possiamo concludere che nel 90 per cento dei casi osservati al tavolo anatomico vi era pneumonite, e nel 60 per cento pleurite fibrino-purulenta. La polmonite era più spesso bilaterale (65 %) che unilaterale (25 %): la pleurite invece, più spesso unilaterale (35 %) che bilaterale (25 %).

Tanto la polmonite, quanto la pleurite, se unilaterali prediligevano il lato destro (su 5 polmoniti unilaterali, 4 erano a destra e 1 a sinistra; e su 7 pleuriti unilaterali, 6 erano a destra e 1 a sinistra).

*Cuore.* Il pericardio parietale, nella sua superficie esterna, viene ad essere spesso coinvolto, come si è detto, dalla flogosi fibrino-purulenta delle pleure. La cavità pericardica, invece, ne rimane sempre immune: il liquido può essere aumentato di volume, ma è limpido e citrino come di norma.

Sul pericardio viscerale si è riscontrato sette volte su venti autopsie (35 %) una o più chiazze rilevate di consistenza gelatinosa e a superficie lattiginosa, generalmente situate sulla faccia anteriore del ventricolo sinistro, costituite da un edema circoscritto del pericardio con scarsissimi elementi di infiltrazione, e senza traccia di essudazione fibrinosa superficiale.

Il cuore è spesso di dimensioni e conformazione normali, qualche volta sfiancato, specie nella metà destra. La consistenza del miocardio è sempre un poco diminuita; il colorito alla sezione talora quasi normale, più spesso pallido o anche tendente leggermente al grigio: null'altro di notevole.

Istologicamente si può dire che non si osservano mai gravi lesioni delle cellule muscolari nè del connettivo: non si è mai constatata alcuna traccia di degenerazione grassa del parenchima, nè di infiltrazioni infiammatorie del tessuto interstiziale. L'unica alterazione delle cellule muscolari è rappresentata da una reazione dei nuclei, che appaiono spesso ingrossati e di forma irregolare.

All'interno del cuore si constata talvolta uno stato edematoso dei margini liberi della valvola mitrale, mai vere endocarditi in atto.

Con grande frequenza (65 % dei casi) all'origine dell'aorta, nella regione corrispondente alle valvole sigmoidee, si osservano numerose piccole chiazze di color giallo-dorato, appena rilevate, disposte a corona, o localizzate intorno all'origine delle arterie coronarie. Sono chiazze di edema dell'intima con degenerazione grassa (esclusivamente grassi monorifrangenti) che si può estendere agli strati più vicini della media. Manca ogni reazione infiammatoria.

In conclusione si può affermare che il cuore, in questi casi gravi ed acuti di malattia, non mostra affatto quel risentimento che, in base a taluni sintomi, si potrebbe forse ritenere probabile. È un cuore sopraffaticato ed esaurito per l'eccesso di lavoro impostogli dagli inceppi del circolo polmonare, ma non è un organo particolarmente attaccato dai veleni che si producono in questa malattia.

#### ADDOME.

Nel cavo addominale non si sono mai riscontrati segni di processi infiammatori in atto, nè diffusi nè localizzati. Solo in qualche caso si avevano i segni di pe-



riepatite secca della faccia superiore del fegato. La sierosa peritoneale non ha tuttavia l'aspetto lucente normale, ma apparisce spesso leggermente opacata.

L'aspetto del cavo addominale e dei visceri in essa contenuti, contrasta con quello che si offre all'apertura del torace, in quanto che nell'addome mancano i segni di intense e diffuse congestioni viscerali. Nell'intestino si alternano lunghi tratti poveri di sangue, con altri di minore estensione che sono congesti ed hanno tutta l'apparenza di zone ipostatiche.

Il fegato è fortemente sospinto in alto e scompare totalmente sotto l'arcata costale. Questo fatto si rileva anche meglio all'apertura dell'emitorace destro, alla cui base si vede sporgere fortemente la cupola diaframmatica. Ciò è probabilmente in rapporto con la paralisi del diaframma conseguente alla pleurite basilare.

Il fegato è quasi sempre un po' aumentato di volume. In genere assume una forma più tipicamente a cupola che di solito non abbia; il più delle volte è ingrossato e deformato il lobo destro, mentre il sinistro appare rimpicciolito. Talora, come ho detto, esistono aderenze fibrinose epato-diaframmatiche.

La vescichetta biliare contiene più o meno bile, non è mai molto distesa, al contrario più spesso vuota. La bile può essere fluida, come di norma, oppure densa e di colorito piceo.

Il colore del fegato, anzichè bruno o marrone come di norma, è piuttosto roseo chiaro con tendenza al giallognolo. La superficie di taglio ha lo stesso colore: talora è quasi omogenea non distinguendosi affatto la struttura acinosa, talora invece il centro dell'acino è di color giallo ocraceo e spicca sul rimanente tessuto.

Il parenchima epatico ha consistenza normale, ma è meno elastico di quello sano, di guisa che le impronte vi rimangono più facilmente. I grossi vasi del fegato contengono più o meno sangue fluido; ma il parenchima è di regola povero di sangue: non si ha mai l'aspetto del fegato cianotico, ma piuttosto del

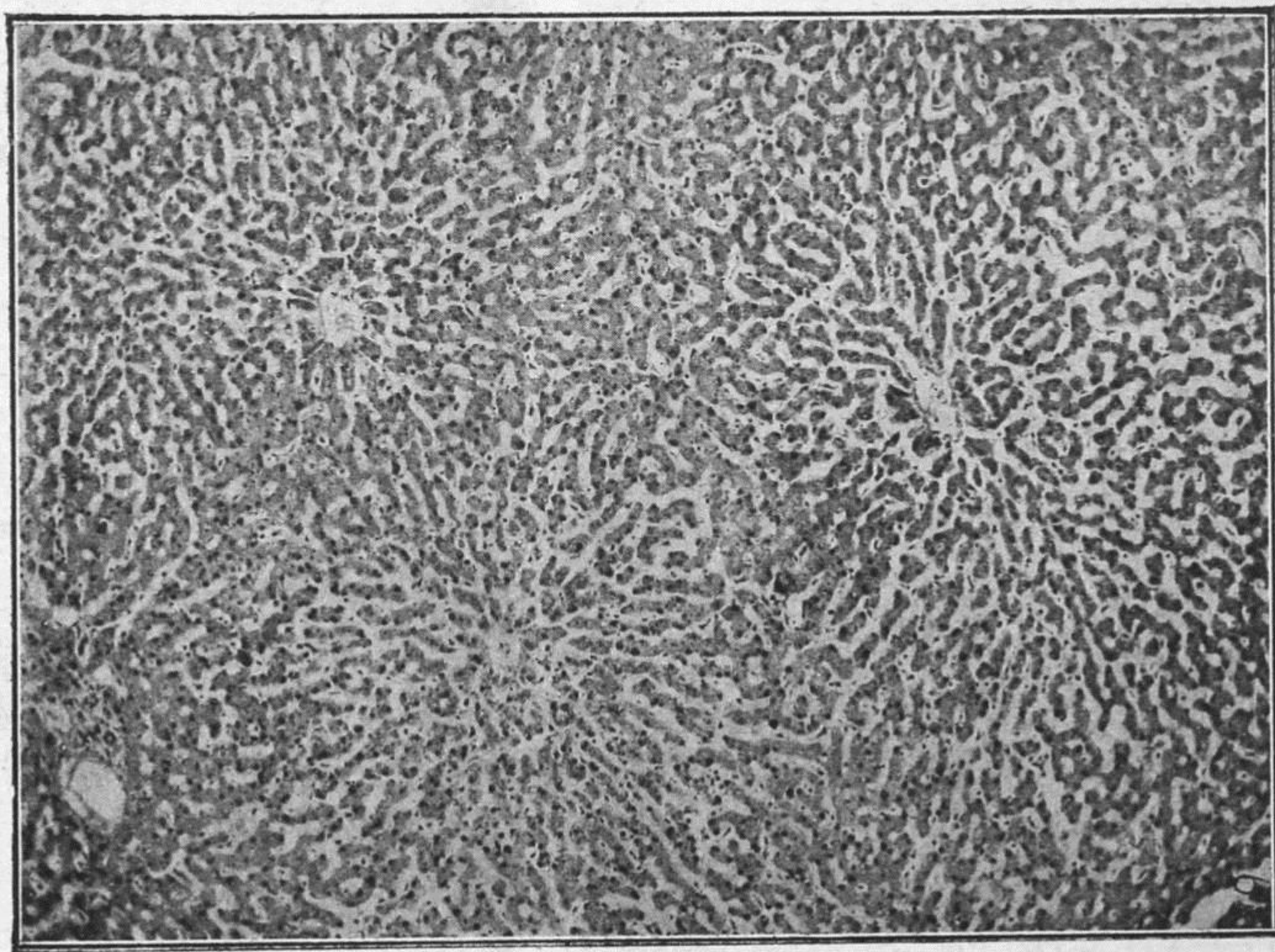


Fig. 10. Caso 173. — Epatite parenchimatosi acuta. Centro dei lobuli fortemente edematoso, trabecole dislocate e assottigliate; disordine nelle dimensioni e distribuzione dei nuclei. 1×67.



fegato a n e m i c o. Spesso, irregolarmente distribuite nella massa epatica, ma specie alla superficie, si vedono chiazze giallognole di 1-2 centimetri di diametro.

All'esame microscopico le alterazioni più evidenti sono nella zona centrale dell'acino. Quivi le trabecole epatiche sono alquanto assottigliate e il tessuto connettivo intermediario (*gitterfasern*) mostra fibre ingrossate e divaricate tra le quali si trova spesso un materiale granuloso amorfo come di albumina coagulata: i capillari di solito contengono poco sangue. In complesso si ha l'impressione che si tratti di un edema i cui effetti sono particolarmente evidenti nella zona centrale dello acino.

Spesso si ha una soluzione di continuità o frammentazione della trabecola epatica e le singole cellule sono isolate o riunite a gruppi irregolari e la struttura normale del lobulo va più o meno completamente perduta.

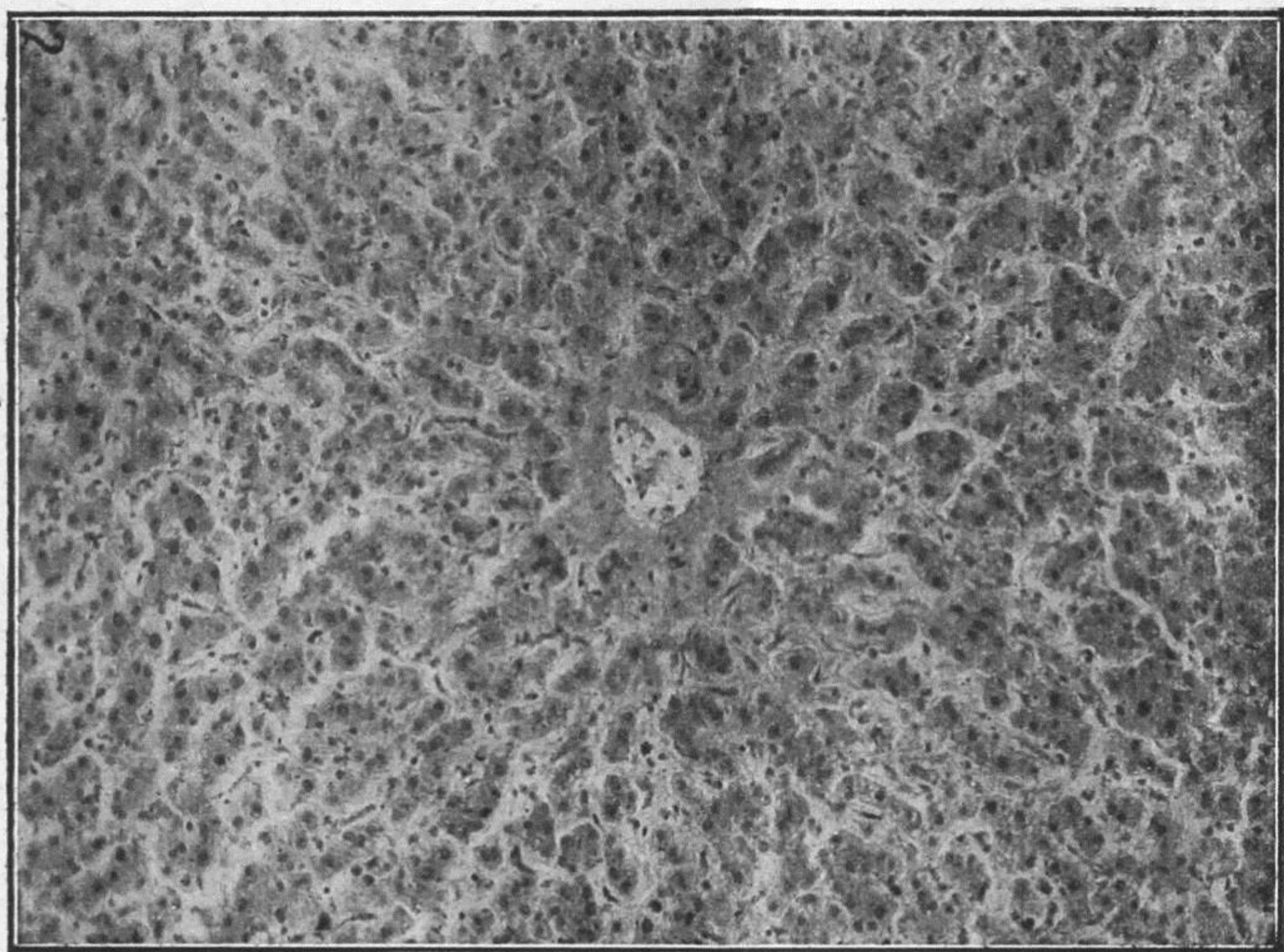


Fig. 11. Caso 165. — Epatite parenchimatosa acuta. Centro del lobulo edematoso, dislocazione e frammentazione delle trabecole. 1 x 155.

Le cellule epatiche mostrano svariate alterazioni. Frequenti modificazioni dei nuclei di ordine degenerativo (nuclei ingrossati, deformi, ecc.); rara invece la pluralità dei nuclei in una cellula, quale invece si riscontra così frequente nelle epatiti parenchimatose croniche (ad es. nella pellagra). È frequente il reperto di piccole goccioline di grasso nelle cellule centrali del lobulo; in qualche caso aumentano considerevolmente di numero o confluiscono in grosse gocce che occupano tutta la cellula, e si ha il quadro tipico della degenerazione grassa centrolobulare. Si tratta sempre di grassi monorifrangenti. Altre volte il protoplasma di alcune zone del lobulo, generalmente il centro, si presenta a contorni irregolari, come sfrangiato e si colora in modo omogeneo e con tonalità del tutto diversa da quella delle altre cellule del lobulo: si tratta di fenomeni necrobiotici iniziali. Mai nessun segno di stasi biliare.

Spesso, anzi quasi in ogni caso, in molti acini le cellule più centrali contengono



dei finissimi granuli amorfi di pigmento giallo bruno o giallo ocre, ben diverso dal pigmento biliare. Già all'esame macroscopico del fegato, all'autopsia, avevo notato più volte il colorito ocraceo del parenchima epatico, colorito che mi rammentava quello che si suole constatare nei casi di anemia perniziosa ove è dovuto alla presenza di granuli di pigmento ematico (siderina). Ora nel caso presente non posso pronunziarmi in modo preciso sull'argomento perchè il materiale di cui dispongo è stato tutto fissato in formalina la quale, come è noto, ostacola la reazione del bleu di Prussia sui granuli emosiderinici; e non mi è stato possibile, forse per questa ragione, di ottenere la sopradetta reazione coi granuli in parola. Tuttavia con la reazione del ferrocianuro sul fegato di questi malati, si colorano in azzurro diffuso intenso molte cellule, alcune delle quali situate negli spazi intertrabecolari sembrano quelle del Kupffer, altre sono intercalate qua e là nelle trabecole epatiche, specie in vicinanza degli spazi portalì.

Un altro argomento per quanto indiretto, in favore della ipotesi che in questa malattia si abbia una aumentata distruzione ematica con conseguente fissazione di emoglobina per parte di numerosi parenchimi, è il seguente: la formalina che si trova attualmente in commercio, a differenza di quella pura (F. Schering), determina nei tessuti la precipitazione di granuli di un pigmento nero resistentissimo, precipitazione che si verifica quasi esclusivamente là dove si trova del sangue, specie se questo sangue è andato incontro, verisimilmente già durante la vita, a processi alterativi (capillari ectasici con stasi sanguigna, emorragie, ecc.). Ora questa precipitazione di pigmento raggiunge nei tessuti provenienti da individui morti per influenza un grado e un'estensione veramente eccezionali. Per non parlare del polmone e della milza che ne sono naturalmente infarciti, osserverò come anche gli altri organi e tessuti, ma specialmente il fegato, ne sono carichi. In questo tessuto tali granuli, alla cui composizione partecipa certo un qualche derivato emoglobinico, sono contenuti prevalentemente nelle cellule del centro del lobulo, oppure, talora in modo quasi esclusivo, nelle cellule del Kupffer che vengono così messe in evidenza in modo assai elegante. Anche questi fatti dunque parlano in favore di una esagerata *emocateresi* come fenomeno morboso che si presenta nel corso dell'influenza grave.

Negli spazi portalì non si ha di regola nessuna reazione infiammatoria. In un solo caso vi era una ricca infiltrazione parvicellulare e si trattava di un soldato affetto da malaria primitiva complicata poi dall'influenza.

In conclusione: il fegato è piuttosto anemico, edematoso, con fatti degenerativi acuti del parenchima, talora non molto appariscenti perchè iniziali; contiene granuli di pigmento di probabile origine emoglobinica; manca qualsiasi reazione infiammatoria interstiziale. In una parola si ha il quadro di una *epatite parenchimatosa acuta* (nel senso comune, ma improprio della parola, perchè mancano fatti veramente flogistici).

I reni si presentano un po' ingrossati, piuttosto pallidi, di consistenza normale. Sono facilmente scapsulabili. Al taglio il contrasto fra sostanza midollare e corticale è sempre evidente: quella midollare ha un colorito roseo o rosso con striature raggiate sanguigne evidenti; la corticale è piuttosto aumentata di volume e di color bianco grigiastro: le arterie interlobulari sono distinte come sot-



tili raggi rossi, e i tratti intermedi di sostanza corticale sono piuttosto ingrossati e pallidi.

All'esame *microscopico* i glomeruli appaiono il più delle volte normali: talora presentano zone omogenee ialine. Nella cavità della capsula non si trova nè essudato nè emorragie. L'epitelio dei tubuli contorti è più o meno gravemente alterato, da una semplice forma degenerativa rappresentata da omogeneità e acidofilia del nucleo e da distruzione della parte centrale del protoplasma cellulare, sino ad una vera e propria necrosi cellulare diffusa con scomparsa totale del nucleo. Quest'ultima gravissima forma è meno frequente e coincide, tranne poche eccezioni, con le forme gravi di degenerazione grassa del fegato.

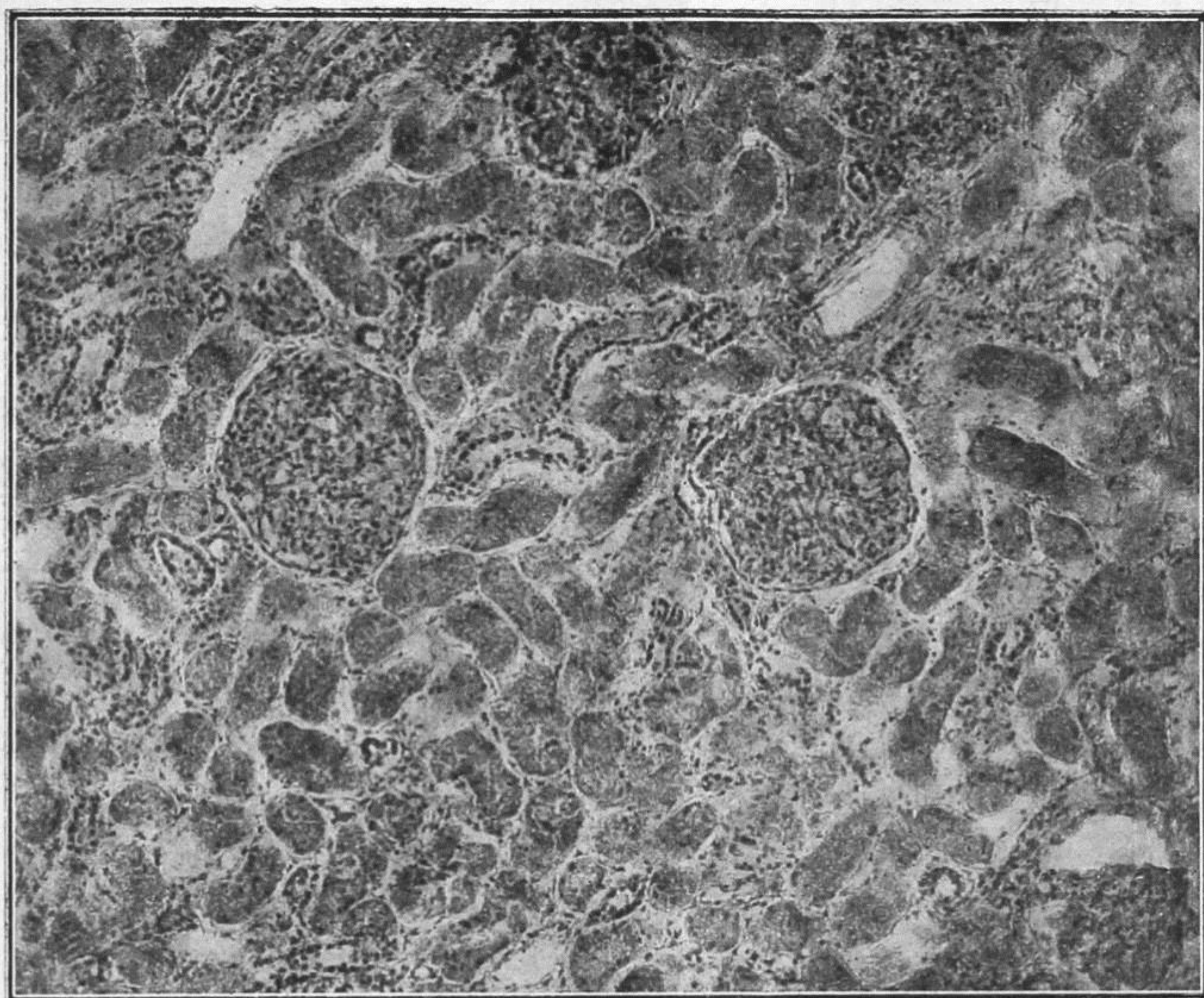


Fig. 12. Caso 171. — Nefrite acuta parenchimatosa. Necrosi dell'epitelio dei tubuli contorti; integrità di alcuni tubuli sottili (t. riuniti) e dei glomeruli. 1 x 80.

L'epitelio dei tubuli riuniti è sempre ben conservato, ma qualche volta contiene numerose gocce di grasso, ciò che invece non si osserva mai nell'epitelio degli altri canalicoli (1). Nella sostanza midollare si vedono spesso zone di congestione capillare: i tubuli retti contengono molti epitelii desquamati. Nella sostanza interstiziale così della midollare come della corticale manca di regola qualsiasi segno di reazione infiammatoria.

In complesso il rene suole presentare una forma più o meno grave di nefrite parenchimatosa (degenerativa). Mancano fatti essudativi. La sostanza corticale non è congesta, bensì relativamente anemica, come se il rigonfiamento dell'epitelio canalicolare ostacolasse l'afflusso sanguigno. In un solo caso, che riguardava un bambino, la nefrite rivestiva il tipo congestizio.

(1) Fa eccezione il solo caso della donna luetica che presentò gravissima distruzione epatica e degenerazione grassa dell'epitelio dei canalicoli contorti del rene.



*Capsule surrenali.* In molti casi furono esaminate semplicemente al tavolo anatomico e trovate di aspetto normale. In due casi fu praticato anche l'esame istologico che dimostrò la assoluta normalità della struttura di questi organi, tanto nella parte corticale che in quella midollare. Inoltre in entrambi i casi l'epitelio della corticale era molto ricco così di grasso neutro come di lipoidi birifrangenti. In complesso le capsule surrenali presentano l'aspetto di un organo non solo risparmiato dal processo morboso, ma apparentemente anche in piena attività funzionale, che può essere spiegata come stimolo fisiologico per ovviare al forte abbassamento di pressione circolatoria che è costante in queste forme morbose.

*Milza.* Qualche volta è aumentata di volume, ma poco. La capsula non è mai tesa, presenta talora chiazze bianche di perisplenite. La consistenza è presso a poco normale. Il colorito ardesiaco. Al taglio, in genere, poca polpa: non si ha mai quella ricchezza che caratterizza il tumore infettivo di milza. Oltre a ciò la polpa anzichè schiettamente rossa, è piuttosto grigio-rossastra. Talora sulla superficie di taglio spiccano i follicoli linfatici biancastri, altre volte non si vedono affatto. Spesso qua e là nella polpa chiazze emorragiche.

*Microscopicamente* si rileva come fatto caratteristico la grande ricchezza di elementi cellulari bianchi in confronto ai rossi.

*Stomaco, intestino.* La mucosa presenta in molti casi delle emorragie puntiformi del tutto superficiali e con sede di predilezione al piloro, duodeno, ultima porzione dell'ileo e crasso. Talora leggermente ipertrofiche le placche del Peyer: il più spesso normali o quasi invisibili. In qualche caso le ghiandole duodenali del Brunner sono ipertrofiche e spiccano come tanti noduli grigiastri vedute per trasparenza attraverso la mucosa. In tutto il tenue si alternano tratti iperemici e tratti anemici, questi ultimi prevalendo.

*Microscopicamente* nulla di notevole nella mucosa all'infuori delle emorragie sopraricordate. La tunica muscolare intestinale presenta le singole fibrocellule come dissociate e isolate l'una dall'altra verisimilmente in conseguenza di edema interstiziale.

*Pancreas:* nulla di notevole. In un caso appariva grigio e all'esame microscopico risultò parzialmente necrotico (digestione postmortale?).

*Riassunto del quadro anatomo-patologico.* — Poniamo in rilievo i caratteri più salienti delle alterazioni riscontrate nei visceri toracici e addominali:

a) gravi fatti infiammatori hanno sede esclusivamente toracica e sono rappresentati tipicamente da pneumonite inferiore siero-emorragica, eventualmente anche catarrale o fibrino-purulenta; e da pleurite siero-fibrino-purulenta, più o meno estesa, con sede di predilezione alla base. Carattere fondamentale di queste pneumoniti è la intensa congestione sanguigna.

A queste lesioni flogistiche si associano:

b) fatti regressivi di modico grado nel miocardio (alterazioni nucleari) e in alcune parti dell'endocardio (degenerazione grassa, edema valvolare);

c) fatti regressivi *costanti* nel parenchima epatico, da una semplice reazione nucleare sino alla degenerazione grassa centrolobulare, o alla dislocazione della continuità trabecolare, od altri gravi fatti necrobiotici; inoltre edema, specie a centro del lobulo;



d) fatti regressivi dell'epitelio secernente del rene che possono giungere sino alla necrosi, con relativa integrità dell'apparato glomerulare;

e) una attiva reazione cellulare nella milza caratterizzata da forte accumulo di cellule bianche (cellule della milza) nella polpa;

f) una presumibile iperattività delle capsule surrenali.

g) emorragie puntiformi superficiali in varie parti della mucosa gastro-intestinale.

h) infine, paragonando il contenuto sanguigno straordinariamente abbondante nei polmoni, con quello relativamente scarso dei visceri addominali, appare evidente uno squilibrio nella distribuzione della massa sanguigna, accumulata nello ambito polmonare a scapito degli altri visceri; la quale condizione può spiegare in parte il costante e grave abbassamento della pressione circolatoria che si riscontra in queste forme morbose.

### 3. — Ricerche sul malato.

*Ricerche sul sangue.* — Nei primi casi di influenza praticai, insieme con le altre ricerche, anche l'esame citologico del sangue preso dal polpastrello del dito, disteso su vetro e colorato col Giemsa diluito. Non constatai in ripetuti esami alcun fatto degno di nota se si eccettui le irregolari dimensioni dei globuli rossi (anisocitosi).

In un caso a decorso fulminante, con gravi fenomeni asfittici, fu ricercato se per avventura la *emoglobina* non avesse subita una qualche trasformazione rilevabile spettroscopicamente. Diluita con acqua distillata una piccola quantità di sangue e sottoposta all'esame spettroscopico, si vedevano le due strie caratteristiche della ossiemoglobina fra *D* ed *E* dello spettro solare. Aggiungendo solfuro di ammonio, al posto delle due striscie precedenti, compariva una sola striscia più ampia, quella della *emoglobina*, come deve accadere di norma.

Nei numerosissimi sieri di sangue esaminati, non fu mai constatata *emolisi*.

Infine fu ricercata nel siero di sangue degli ammalati la eventuale presenza di prodotti di scissione proteica del gruppo degli *aminoacidi* e dei *peptoni*. A questo scopo un centimetro cubo di siero di sangue sterile ed esente da *emoglobina*, era posto a dializzare sotto toluolo in tubo di carta pergamenata, contro acqua distillata a 37° C. per 18-24 ore, come si pratica per la reazione di Abderhalden. Poi si eseguiva sul dializzato così la prova col tricheto di idrindenidrato (ninidrina) all'ebollizione, come quella del biurete.

Furono esaminati sieri di venti malati, dei quali tredici morirono successivamente e sette guarirono. La prova del biurete fu assolutamente negativa in tutti i casi. Non esistono quindi mai nel sangue prodotti dializzabili biuretici cioè del gruppo dei *peptoni*.

La prova con la ninidrina non fu mai, si può dire, completamente negativa: tuttavia nella metà dei casi fu appena distinguibile la colorazione caratteristica; negli altri dieci invece fu chiaramente positiva. Il maggior contenuto di prodotti idrindenpositivi fu constatato in un caso grave, ma seguito da guarigione; e in complesso si può dire che la reazione positiva è più marcata nei casi a decorso favorevole che non negli altri. Non esiste, inoltre, alcun rapporto fra l'eventuale presenza di tali prodotti nel siero di sangue e lo stato della funzione renale. Così



in molti casi nei quali la funzione renale era gravissimamente alterata o quasi soppressa, la reazione ninidrinica del siero fu appena apprezzabile, e viceversa il maggior contenuto di sostanze idrindenpositive fu riscontrato nel siero di soggetti nei quali la funzione del rene era pressochè normale.

*Ricerche sulla funzione renale.* — Nel modo più semplice questa fu studiata il più delle volte col semplice esame delle orine; ma ritenni opportuno di approfondire maggiormente questo studio col determinare il valore della eliminazione ureica del rene in rapporto col contenuto ureico del sangue. In altre parole pensai di stabilire la costante ureosecretoria col metodo di Ambard (1), ricerca che mi parve necessaria nello studio della patogenesi di una malattia generale così grave ed oscura come l'influenza di quest'epidemia. Tale ricerca mi sarebbe stata ben difficile se non avessi avuto l'aiuto efficacissimo del collega dott. Perrucci, esperto da lungo tempo nella tecnica di questa indagine clinica che è ancora poco nota e diffusa tra noi non ostante la utilità incontestabile che se ne può trarre in molti casi.

Furono esaminati sotto questo punto di vista nove casi dei quali converrà dare un breve resoconto.

1). *Malato al letto n. 1789* dell'Ospedale Militare Seminario. Polmonitico. Ricerca del 14-10-18. Guarisce.

Orina delle 24-h. (calcolata da quella prodotta fra 2 successivi cateterismi a intervallo di tempo determinato, generalmente 1-h.) . . . . . Q. — cc. 360

Azoturia o concentrazione dell'urea nell'orina . . . . . C. — gr. 15.91‰

Quantità di urea eliminata nelle 24-h. (Débit) . . . . . D. — » 5.727

Azotemia o concentrazione dell'urea nel sangue . . . . . Ur. — » 0.730‰

Peso corporeo approssimativo del malato . . . . . P. — kg. 57

$$\begin{aligned} \text{Costante ureo-secretoria} &= \frac{\text{Ur}}{\sqrt{D \times \frac{70}{P} \times \sqrt{\frac{C}{25}}}} = \\ &= \frac{0,730}{\sqrt{5,727 \times \frac{70}{57} \times \sqrt{\frac{15,91}{25}}}} = 0,308. \end{aligned}$$

Funzione ureica del rene ridotta del 94 % (2).

*Esame dell'orina:* Reaz.: acidissima. P. S.: 1028. P. biliari: no. Urobilina: si. Albumina: abbondante. Sedimento: numerosissimi cilindri a grossi granuli e cellule svariate delle vie urinarie.

2). *Malato 1845.* Itterico. Ricerca del 14-10-18. Guarisce.

Q. — 576. C. — gr. 18.97 ‰. D. — gr. 10.92. Ur. — 1.051 ‰. P. — kg. 68. Costante u. s. — 0.333.

Funzione ureica del rene ridotta del 96 %.

*Esame dell'orina:* Reaz. debolmente acida. P. S.: 1019. P. biliari: tracce? Urobilina: si. Albumina: no. Sedimento: cristalli di urato di ammonio e di carbonato di calcio.

3). *Malato 1828.* Polmonite, pleurite, empiema. Ricerca del 14-10-18. Guarisce

Q. — cc. 1776. C. — gr. 29.37 ‰. D. — gr. 52.16. Ur. — gr. 0.538 ‰. P. — kg. 58. Costante u. s. — 0.064.

(1) AMBARD. — *Physiologie normale et pathologique des reins*. Paris, 1914.

(2) Giudizio desunto dalla costante u. s. secondo le tabelle di Ambard, 1. c.



Funzione ureica del rene: normale.

*Esame dell'orina: Reaz.: acidissima. P. S.: 1035. P. biliari: no. Urobilina: no. Albumina: tracce. Zuccheri: no. Sedimento: svariati elementi cellulari alterati, alcuni cristalli aghiformi giallo-rossastri.*

4). *Malato 1825. Pleuro-polmonite gravissima. Ricerca del 14-10-18. Morto il 17 ottobre 1918.*

Q. - cc. 1272. C. - gr. 18.97 ‰. D. - gr. 24.12. Ur. - gr. 0.342 ‰. P. - kg. 65. Costante u. s. - 0.071.

Funzione ureica del rene: normale.

*Esame dell'orina: Reaz.: acida. P. S.: 1028. P. biliari: no. Urobilina: si. Albumina: molto abbondante. Zuccheri: no. Sedimento: numerose cellule vescicali idropiche, piccole cellule caudate (bacinetto) e qualche cellula sospetta renale.*

5). *Malato 1514. Polmonitico. Ricerca del 20-10-18. Morto il 27 ottobre 1918.*

Q. - cc. 1220. C. - gr. 36.63 ‰. D. - gr. 37.36. Ur. - gr. 0.55 ‰. P. - kg. 50. Costante u. s. - 0.079.

Funzione ureica del rene: normale.

*Esame dell'orina: Reaz.: debolmente acida. P. S.: 1028. P. biliari: no. Urobilina: molto abbondante. Albumina: coll' $HNO_3$  no; col ferrocianuro reazione positiva. Zuccheri: no. Sedimento: alcuni piccoli cilindri granulosi, abbondanti piccole cellule caudate di desquamazione delle vie urinarie superiori; alcune cellule renali.*

6). *Malato 1848. Polmonite bilaterale, fegato grosso, ittero. Ricerca del 20 ottobre 1918. Morto il 26 ottobre 1918.*

Q. - cc. 1224. C. - gr. 16.26 ‰. D. - gr. 19.90. Ur. - gr. 0.299 ‰. P. - kg. 60. Costante u. s. - 0.076.

Funzione ureica del rene: normale.

*Esame delle orine: Reaz.: debolmente acida. P. S.: 1023. P. biliari: scarsi. Urobilina: abbondante. Albumina: tracce col ferrocianuro, nulla coll' $HNO_3$ . Zuccheri: no. Sedimento: alcuni cilindri, cellule itteriche di tutte le vie orinarie, altre grosse incolore; alcune cellule renali.*

7). *Malato 1430. Polmonitico grave con edema polmonare diffuso. Cianotico. Ricerca del 20-10-18. Morto nella notte.*

Q. - cc. 10.32. C. - gr. 30.63 ‰. D. - gr. 31.61. Ur. - gr. 0.50 ‰. P. - kg. 55. Costante u. s. - 0.072.

Funzione ureica del rene: normale.

*Esame dell'orina: Reaz.: debolmente acida. P. S.: 1035. P. biliari: no. Urobilina: tracce. Albumina: abbondante. Zuccheri: lieve riduzione col Fehling. Sedimento: scarso. Alcuni cilindri granulosi, varie cellule renali e delle vie inferiori.*

8). *Malato 1433. Itterico comatoso. Ricerca del 20-10-18. Morto il giorno successivo.*

Q. - cc. 720. C. - gr. 11.26 ‰. D. - gr. 8.110. Ur. - gr. 4.644 ‰. P. - kg. 70. Costante u. s. - 2.004.

Funzione ureica del rene: ridotta del 99 %.

*Esame dell'orina: torbidissima con sedimento ocraceo. Reaz.: debolmente acida. P. S.: 1024. P. biliari: minime tracce. Urobilina: abbondante. Albumina: tracce. Sedimento: abbondantissimo, numerosi cilindri granulosi ed epiteliali gialli. Alcune cellule contengono granuli e bastoncini giallo-rossastri.*

9). *Malato 1859. Pleuro-polmonitico. Ricerca del 14-10-18. Morto il 24 ottobre 1918.*

Q. - cc. 10.32. C. - gr. 14.63 ‰. D. - gr. 15.14. Ur. - gr. 0.699 ‰. P. - kg. 58. Costante u. s. - 0.162.

Funzione ureica del rene: ridotta dell'81 %.

*Esame dell'orina: Reaz.: intensamente acida. P. S.: 1022. P. biliari: tracce? Urobilina: si. Albumina: si. Zuccheri: no. Sedimento: abbondantissimo: cristalli di tirosina, numerosi elementi epiteliali caudati e alcune cellule renali.*

Le ricerche ora riferite sulla funzione renale, per quanto non numerose, permettono tuttavia alcune conclusioni.



**Esame delle urine:** l'albuminuria è frequente, ma il più delle volte non molto abbondante. L'albuminuria elevata ha cattivo significato prognostico. Nei casi accompagnati da ittero l'orina contiene scarsi pigmenti biliari, ma possono anche mancare. L'urobilina costituisce un reperto frequentissimo indipendentemente dalla presenza o meno di ittero. Non vi è mai zucchero. Nel sedimento sono frequenti cilindri granulosi, cellule renali e delle vie urinarie superiori. Mancano elementi di essudazione (globuli bianchi): questo fatto conferma l'assenza di una vera reazione infiammatoria del rene, come si era già rilevato all'esame istologico.

**Esame della azotemia, azoturia e costante u. s.:** La secrezione ureica del rene è risultata alterata, cioè insufficiente, con conseguente iperazotemia, in 4 casi: dei quali due hanno avuto esito letale e due sono guariti. La stessa funzione renale è risultata invece normale in 5 casi: di questi uno solo è guarito e gli altri 4 hanno avuto esito letale.

In complesso, dunque, la secrezione ureica renale è in certo modo indipendente dalla gravità della malattia. L'essere tale funzione anche gravemente compromessa non esclude che possa ripristinarsi e l'ammalato guarire. Sembra perciò che la funzione renale possa essere come inibita transitoriamente per una intossicazione non definitiva dell'epitelio canalicolare.

D'altra parte nei casi mortali d'influenza la secrezione ureica si mantiene molto spesso normale, altre e diverse essendo le cause che conducono a morte il malato. Eccezionalmente invece, l'esito letale è in diretta dipendenza della alterata funzione renale e l'infermo (caso 1433) muore col quadro del coma uremico e con azotemia elevatissima.

Non esiste un rapporto tra albuminuria o cilindruria da un lato e alterazione della secrezione ureica dall'altro, potendo tali fatti presentarsi dissociati. Anche quando coesistono non costituiscono di necessità un segno fatale, potendo l'ammalato guarire (caso 1789).

In un caso a esito letale (1859), con albuminuria e grave lesione funzionale del rene, si riscontrarono nel sedimento urinario cristalli di tirosina.

#### 4. — Cenni batteriologici.

Esami colturali del sangue *in vivo* in svariatisimi tipi e periodi della malattia hanno confermato la prevalente sterilità del sangue o, in ogni caso, il valore secondario dei germi isolati. Non si tratta certo di malattia settica nel senso ordinario della parola.

Ricerche batteriologiche sul cadavere hanno invece mostrato che da quasi tutti gli organi e anche dal sangue si possono isolare forme batteriche.

Ricerche *in vivo* dall'essudato pleurico o dal succo polmonare hanno dato la maggiore costanza e unicità del reperto batteriologico.

Questa flora batterica è attualmente oggetto di studio per parte del professore Tizzoni e mià. Posso solo dire al riguardo che dai reperti ottenuti non risulta affatto confermata l'importanza del bacillo di Pfeiffer. Questo germe è particolarmente reperibile nel secreto tracheo-bronchiale e negli ascessi che ne derivano: in modo eccezionale nelle pleure. Il germe, invece, che con la maggiore frequenza è isola-



bile sia dal cadavere, sia dalla pleura e dal polmone nel corso della malattia, è uno speciale tipo di streptococco (1).

##### 5. — Considerazioni sulla etiologia e patogenesi dell'influenza.

L'attuale epidemia influenzale, a differenza che le precedenti, l'ultima compresa, ha trovato le nostre conoscenze sulla natura di molte malattie infettive assai più progredite e precise; ciò in modo particolare per quel che riguarda le malattie a virus invisibile.

Indipendentemente dal fatto che alcuni scienziati sono, a quanto pare, riusciti a riprodurre l'influenza nella scimmia con iniezioni di materiale filtrato batterico prelevato da malati di influenza (2), già sino dall'inizio dell'attuale epidemia, per molteplici caratteri della malattia, si doveva venire, come infatti si venne, nel convincimento che l'influenza fosse una malattia generale a virus invisibile e, per natura, affine alle malattie esantematiche. Questi caratteri sono, a mio avviso, i seguenti:

Coesistenza durante la stessa epidemia, e indubbia parentela tra loro, di forme cliniche assolutamente scevre di localizzazioni infiammatorie, con altre invece a gravissime localizzazioni.

Le forme del primo genere si possono considerare come le forme *pure* della malattia; esse sono l'espressione di una *malattia infettiva generale* senza localizzazioni infiammatorie e *senza infezione batterica dimostrabile*. Queste forme rappresentano il substrato necessario sul quale si sviluppano quelle del secondo genere.

Le forme pure della malattia hanno un decorso ciclico di breve durata (3 o 5 giorni).

Si accompagnano talora a un esantema che passa spesso inosservato perchè secondario o addirittura postfebrile.

Presentano una contagiosità e una diffusione che è strettamente sovrapponibile a quelle delle malattie esantematiche e che ha invece pochi riscontri nelle malattie batteriche (la sola malattia batterica a contagiosità aerea paragonabile, è la peste polmonare).

Alcune malattie esantematiche presentano anche clinicamente una stretta comunanza di caratteri con l'influenza: particolarmente il morbillo. Questa somiglianza che consiste specialmente nelle frequenti e gravi complicazioni bronco-polmonari che si verificano in entrambe le malattie, può divenire, in certe circostanze, anche più stretta. Così recentemente è stata descritta da alcuni autori inglesi (Br. M. J., 2 novembre 1918) una epidemia di morbillo e rosolia che colpì varie centinaia di soldati provenienti dalla Nuova Zelanda, appena giunti o pochi giorni prima di giungere in Inghilterra, dopo aver toccato due settimane innanzi un porto americano nel quale avevano contratto la infezione. Questa epidemia fu caratterizzata dall'alta mortalità per complicazioni bronco-polmonari. La sintomatologia presen-

---

(1) È in corso di pubblicazione in questo Giornale una nostra Nota batteriologica sull'argomento.

(2) Io ho iniettato nella cornea e nella pleura del coniglio l'essudato pleurico filtrato, poche ore dopo averlo prelevato dal malato, senza riuscire a provocare nessuna malattia nell'animale.



tata aveva molti punti di contatto con quella osservata in Bologna nella recente epidemia influenzale (cianosi, abbassamento della pressione sanguigna, delirio con tendenza al suicidio).

Nell'una e nell'altra malattia — morbillo, influenza — l'epidemia può decorrere con o senza complicazioni infiammatorie toraciche a seconda di *circostanze accessorie*. Così nell'attuale epidemia influenzale si sono avute delle zone in città (Bologna) in cui gli ammalati di influenza non presentavano quasi mai complicazioni, mentre in altre zone cittadine le localizzazioni toraciche erano frequentissime e gravi. Basta a questo proposito ricordare la straordinaria gravità di certi focolai epidemici circoscritti, come ad es. quello dell'Ospedale Militare del Seminario.

Analogamente, nel tempo stesso in cui infieriva l'epidemia sovraricordata di morbillo e rosolia fra soldati australiani caratterizzata dall'alta mortalità per complicazioni toraciche, si verificò nella medesima località una epidemia della stessa malattia fra truppe inglesi, che non avevano contatto con quelle australiane; ma su 146 colpiti nessuno presentò complicazioni toraciche: o, per essere esatti, un solo soldato inglese fece eccezione ed ebbe durante la malattia complicazioni bronco polmonari, ma questo soldato appunto era il solo che aveva avuto rapporto per ragioni di servizio in qualità di automobilista, con le truppe australiane!

Infine, in via puramente analogica, si possono avere dei criteri indiziari sulla natura dell'influenza desunti da altre malattie meglio note, proprie degli animali.

Ricorderò la *peste suina* che è dimostrato essere sostenuta da un virus filtrabile diffuso in tutto l'organismo e trasmissibile per ingestione, ma per la qual malattia è ugualmente noto che hanno grandissima importanza le complicazioni infiammatorie determinate da un batterio, il *b. suipestifer* che è ospite ordinario dello intestino dei porci e che in occasione della malattia da virus filtrabile si virulenta e invade l'organismo.

Ma più interessante ancora è il raffronto col tifo o *influenza del cavallo*, malattia sostenuta da un virus filtrabile al quale spesso si associano alcune forme batteriche che per lungo tempo erano state considerate come agenti etiologici esclusivi della malattia. Ed anche il quadro clinico di questa forma morbosa del cavallo permette dei raffronti veramente suggestivi coll'influenza. Così si distinguono delle forme acutissime, acute e subacute dovute all'azione esclusiva del virus filtrabile senza complicazioni infiammatorie, e accanto a queste altre forme dovute all'azione del virus filtrabile, ma con complicazioni respiratorie (polmonite, pleurite) e intestinali, o miste respiratorie e intestinali. La via d'infezione naturale è generalmente per ingestione.

Dall'insieme delle osservazioni che precedono e da altre non meno evidenti, si è condotti a una determinata concezione sulla natura della influenza epidemica, che si può riassumere così:

Si tratterebbe di una infezione da virus specifico non visibile nè coltivabile, affine a quelli delle malattie esantematiche. Questo virus è certo volatile, cioè al di fuori del malato si trova nell'aria e probabilmente aderisce alle particelle di acqua sospese nell'aria stessa; non pare che giunga a grande distanza dalla sorgente di produzione che è il malato.

Il virus penetra nell'organismo verisimilmente per inalazione: le vie respi-



ratorie superiori sono da considerarsi come la più probabile porta d'ingresso, tra queste in modo particolare la *mucosa nasale*. Più di una volta ho osservato che lo stato di infiammazione della pituitaria (coriza comune) anzichè favorire, ostacola piuttosto l'attecchimento del virus dell'influenza, il quale forse non trova un terreno adatto per stabilirsi nella mucosa infiammata.

Una volta attecchito, il virus si diffonde rapidissimamente in tutto il corpo determinando la forma *pura* generale della malattia. Questa infezione generale acutissima debilita profondamente l'organismo e lo predispone senza dubbio a complicazioni infiammatorie batteriche di ogni sorta. Ma questa predisposizione generica non basta a spiegare la costanza delle localizzazioni respiratorie. Non si comprenderebbe ad esempio perchè nel vaiuolo, che certo debilita l'organismo più dell'influenza, le complicazioni polmonari non siano certo così frequenti come nell'influenza stessa, mentre costanti sono le suppurazioni batteriche della pelle. Bisogna dunque piuttosto ritenere che alla stessa guisa con cui il virus vaiuoloso, dopo avere invaso l'intero organismo si localizza in special modo nella cute, analogamente il virus della influenza, dopo l'invasione generale iniziale, o si localizzi o, forse e più probabilmente si elimini, a livello delle mucose e in modo particolare ed essenziale di quella respiratoria.

Questa mucosa intossicata in un organismo già debilitato, diviene facile preda dei microorganismi patogeni che possono attaccarla. A seconda di condizioni non precisabili, e variabili da paese a paese, da tempo a tempo, o per altri eventuali fattori, i germi che attaccano le vie respiratorie sono dell'uno o dell'altro tipo (pneumococchi, streptococchi con le loro varietà patogene, ecc.). Come tutti i germi epidemici, essi si virulentano nei successivi, rapidi passaggi da malato a malato, e vengono a costituire un virus epidemico accessorio, aggiunto ed associato a quello fondamentale dell'influenza, ma che determina e regola la gravità della malattia ed assume perciò, nei singoli casi, un'importanza di prim'ordine.

## II.

ISTITUTO DI SEMEIOLOGIA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA  
diretto dal Prof. A. ZERI

### **Cirrosi biliare ipertrofica a forma ipersplenomegalica**

per il prof. GIOVANNI ANTONELLI, Aiuto.

Dopo gli studi di Hanot, che nel 1875 individualizzò clinicamente la forma morbosa che ha preso nome da lui e che egli denominò « cirrosi ipertrofica con ittero cronico », il nosografismo di tale malattia ha guadagnato sempre maggior precisione, tanto che di essa, come è noto, sono state considerate diverse varietà cliniche. Si distinguono cioè tre forme: cirrosi splenomegalica (malattia di Hanot propriamente detta), cirrosi ipersplenomegalica (tipo Gilbert-Fournier) e cirrosi asplenomegalica (tipo Gilbert-Castaigne); oltre a ciò è stata differenziata anche una forma microsplenica (Gilbert e Lereboullet). La cirrosi calcolosa può talvolta simulare il morbo di Hanot ed accompagnarsi a splenomegalia; ma in essa l'epatomegalia non è spiccata, anzi spesso il fegato si atrofizza; la milza non si tu-



mefa in modo eccessivo, l'ittero è più intenso e si accompagna ad acolia permanente delle fecce. All'autopsia si constata notevole dilatazione dei grossi canali biliari, colpiti da angiocolite e periangiocolite; le cellule epatiche sono atrofiche e degenerate.

La forma ipersplenomegalica si manifesta con una deformazione dell'addome prevalente nell'ipocondrio sinistro (« ventre splénique ») e con tumore di fegato; si presenta con le apparenze di un'affezione primitiva della milza. Gilbert e Fournier, che hanno isolato tale forma fino dal 1895, affermano che all'autopsia si constata un enorme sviluppo della milza, il cui peso uguaglia presso a poco quello del fegato. Casi di tal genere vennero comunicati da Dickinson, Sanderson, Popoff; quest'ultimo autore riferì l'osservazione di un infermo affetto da cirrosi ipertrofica del fegato con ittero ed una ipertrofia splenica, che sembrava primitiva, essendo stata notata prima della comparsa della ipertrofia epatica ed essendo più accentuata di quest'ultima. Anche l'Hayem richiamò l'attenzione su di una sindrome clinica analoga, descritta sotto il nome di « ittero infettivo cronico con splenomegalia ».

In un malato di Boix, morto a 50 anni per cirrosi biliare, si era notata una grossa milza fin dalla giovinezza. Hasenclever riferì l'osservazione di tre fratelli affetti in tenera età da cirrosi biliare ipertrofica e splenomegalia. Casi simili sono stati pubblicati da Gilbert e Lereboullet non che da Milian; quest'autore riferì il caso di un giovane di 23 anni, la cui malattia si era iniziata con dolori nell'ipocondrio sinistro; in vita non si era constatato altro che una ipertrofia considerevole della milza; poco dopo si era avuto ittero progressivo ed aumento di volume del fegato, ematemesi, morte, dovuta alla rottura di una varice esofagea. Altre osservazioni sono state riportate da Rummo e da Gabbi. Il primo autore ricorda di avere osservati alcuni casi in cui un notevole tumore di milza aveva preceduto l'epatomegalia e l'ittero. Gabbi ha illustrato due casi di questa rara affezione morbosa, osservati in due giovani soggetti, nei quali spiccava il tumore di milza. Egli ritiene che questa forma ad inizio splenico non sia che una varietà della cirrosi di Hanot, e pensa che la lesione fondamentale sia rappresentata da un'infezione biliare a lento decorso. Woirhave e Caziot riferirono l'osservazione di un fanciullo affetto da cirrosi biliare con predominio della ipertrofia splenica. Labbé e Demarque hanno pubblicato un caso di cirrosi biliare ipersplenomegalica in un bambino di otto anni. Gabbi in una ulteriore pubblicazione è tornato sullo stesso argomento, riportando tre casi di cirrosi biliare ipersplenomegalica. Testi ha illustrato un altro caso osservato in una ragazza di 14 anni con infantilismo. Anche Ceraulo ha dato un contributo clinico all'argomento.

Quanto alla patogenesi della cirrosi biliare ipertrofica, Chauffard afferma che tale forma morbosa appare spesso come conseguenza di un'infezione localizzata primitivamente nella milza. Invece, secondo Gilbert, è sempre la risultante di un'infezione localizzata nelle vie biliari. Secondo un'altra teoria, primitivamente emessa da Kiener, si tratta di un'infezione generale che colpisce elettivamente il fegato. Chauffard non ha però enunciato una teoria esclusiva, perchè ammette accanto alle forme di origine splenica quelle di origine angiocolitica. Nelle prime



l'infezione colpirebbe innanzi tutto la milza ed i gangli linfatici, ed in tali casi si potrebbe parlare di cirrosi ipertrofiche biliari metasplenomegaliche. La teoria dell'infezione generale negli ultimi tempi è stata propugnata da Kirikow, Janowsky, Erlanger, Géraudel; questi autori hanno constatato l'assenza frequente di lesioni a carico dei canalicoli biliari in casi di malattia di Hanot; inoltre ritengono che l'angiocolite e la periangiocolite possano non essere primitive, ed in ogni modo non è dimostrato che debbano essere considerate come causa della malattia; questa potrebbe essere definita come un'epatite cronica infettiva, e con ciò si spiegherebbero l'ittero, la febbre, i dolori epatici e la reazione linfoide della milza; con l'origine splenica non si spiegherebbero invece le variazioni della milza e l'assenza di lesioni portalì.

Alla teoria dell'origine splenica si può anche obbiettare che alcuni casi di infezioni biliari latenti decorrono senza ittero e le alterazioni epatiche possono sfuggire alla osservazione clinica. Gabbi ritiene che anche nella forma ipersplenomegalica la lesione fondamentale è rappresentata da un'infezione biliare a decorso lento. Lereboullet osserva che nei rari casi di ipersplenomegalia è quasi impossibile dimostrare ch'essa precede le altre alterazioni; egli non si rende ragione del perchè i germi infettivi portati dalla vena splenica producano un'angiocolite così notevole, senza ledere in modo predominante le ramificazioni portalì. Secondo l'autore la milza reagirebbe secondariamente. Insieme con Gilbert ritiene che l'ipertrofia splenica è dovuta a due cause sovrapposte: l'infezione e la congestione. Secondo Gilbert e Fournier l'infezione ha la porta di entrata nelle vie biliari e può produrre la splenomegalia quando il processo di ipertrofia dei tessuti è ancora poco accentuato nel fegato, di modo che questo conserva un volume pressochè normale: per tali autori nulla autorizza a credere primitivamente lesa la milza.

Gilbert afferma che l'inizio della malattia di Hanot è difficile a stabilirsi, ma secondo la natura dei disturbi iniziali si possono ammettere tre modalità: 1° inizio gastro-intestinale; 2° inizio epato-biliare; 3° inizio splenico, cioè sensazioni dolorose nella regione splenica (crisi splenalgiche) e ipertrofia della milza, che sembrano precedere i fenomeni epatici. Insomma in questa forma i sintomi splenici precedono quelli del fegato, ma non si deve ammettere necessariamente, secondo tale autore, che la cirrosi epatica è conseguenza della splenopatia. Egli è d'avviso che la teoria splenica non porti nessuna luce sulla questione della natura della malattia; inoltre la cronologia dei sintomi è assai indecisa nelle cirrosi biliari; ammette che nella forma ipersplenomegalica si tratti di una epato-splenomegalia, consecutiva ad un'infezione ascendente delle vie biliari.

Chauffard tenta una classificazione della varietà splenomegalica, e divide le cirrosi ipertrofiche biliari in: 1° splenomegaliche; 2° metasplenomegaliche; 3° pre-splenomegaliche. Nella patogenesi epatica egli considera due vene porte, l'una intestinale, l'altra splenica. Inoltre egli accenna alla possibilità di dividere nell'avvenire la cirrosi biliare in due gruppi, a seconda che sia di origine angiocolica o di origine splenica. Chauffard e Castaigne hanno dimostrato sperimentalmente che si può ottenere una tubercolosi epatica, infettando primitivamente la milza. Esaminando istologicamente le lesioni epatiche prodotte, notarono che le altera-



zioni predominavano intorno ai vasi biliari; dunque, secondo tali autori, è dimostrato che un agente patogeno proveniente dalla milza, entrando nel fegato, può produrre lesioni biliari.

Kirikow ammette che si tratti di un'infezione generale che si localizza non solo nel fegato, ma anche nella milza, e combatte l'origine angiocolitica. Stadelmann afferma che l'esame istologico non può fornire elementi sicuri per risolvere la questione se il sistema dei canalicoli biliari o quello dei vasi sanguigni costituisca il punto di partenza della proliferazione connettivale, in quanto che i due sistemi stanno assai vicini l'uno all'altro; anzi ammette che detta proliferazione anche nella cirrosi biliare si inizi intorno ai vasi sanguigni.

Cardarelli crede che in alcuni casi l'ipertrofia della milza si possa considerare come l'origine della cirrosi ipertrofica e che forse le alterazioni della milza diano luogo a modificazioni della secrezione biliare, come accade nella malaria; la bile qualitativamente modificata nella sua costituzione chimica potrebbe, secondo lui, esercitare un'azione sclerogena sul fegato. Ravà ammette che alcune forme di splenomegalia possano, secondo il concetto di Gilbert e Lereboullet, considerarsi come effetto di infezione e congestione passiva, cioè quali splenomegalie metaitteriche, ma non esclude che esistano casi in cui la cirrosi epatica sia preceduta dalla splenomegalia, e quindi sia da ritenersi come splenogena. Secondo l'autore, nelle cirrosi biliari ematogene, che debbono distinguersi dalle biliogene, l'agente morboso può penetrare nel fegato o dalla vena splenica, o dalla meseraica o dall'arteria epatica o da tutte queste vie insieme; esso può giungere al fegato in quantità maggiore dall'una o dall'altra di tali vie, a seconda della sua attitudine a soffermarsi più a lungo e a determinare alterazioni patologiche in questo o quell'organo, ed a seconda della recettività morbosa dell'organo stesso. Con ciò si spiegherebbe come l'enorme splenomegalia sia presente in alcuni casi e manchi in altri.

Mongour ha obiettato ai sostenitori dell'origine angiocolica che la desquamazione epiteliale è stata notata soltanto nei condotti di grosso calibro (Kirikow, Janowsky, Erlanger); ciò non dovrebbe essere, se l'angiocolite e la periangiocolite fossero la causa esclusiva delle cirrosi biliari. Inoltre tali alterazioni possono essere anche secondarie (Hayem, Kirikow, Charrin, Kraskow).

Rummo ammette che le sostanze splenotossiche, che in alcuni individui producono un tipo di cirrosi venosa senza notevoli alterazioni del sangue, in altri possono determinare gravi alterazioni ematiche ed una forma di cirrosi biliare, in quanto che il veleno che giunge al fegato può passare dalla cellula epatica nei canalicoli biliari, se le vie vascolari e la cellula epatica stessa godono di una resistenza normale, mentre i vasi biliari presentano disposizione morbosa.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze ritengo che nella varietà ipersplenomegalica della cirrosi biliare mancano elementi per ammettere con assoluta certezza la genesi splenica; gli argomenti addotti dagli autori a favore di tale teoria non hanno valore dimostrativo ed inconfutabile. Il fatto che il tumore splenico sia il primo sintoma rilevabile in alcuni casi, non dimostra ch'esso sia il « primum movens » dell'affezione morbosa, perchè i nostri mezzi diagnostici e semeiologici possono non essere sufficienti a farci sorprendere con precisione il



momento, che segna l'inizio di eventuali alterazioni epatiche: quando sono ancora assenti l'ittero e la tumefazione clinicamente apprezzabile del fegato, si può anche pensare che tanto nel parenchima quanto nel connettivo epatico comincino a stabilirsi lievi alterazioni anatomiche e funzionali, che possono sfuggire all'indagine clinica.

Quanto poi all'argomento che tiene conto del rapporto volumetrico e ponderale fra milza e fegato, ossia della constatazione che nella varietà sopra accennata la tumefazione splenica eccede di molto quella epatica in proporzione ai rispettivi pesi e volumi normali, non ha nemmeno esso valore dimostrativo per ammettere con fondatezza la primitività della splenomegalia, perchè l'enorme sviluppo della milza può dipendere da particolare modo di reagire o da speciale recettività morbosa della milza, in alcuni casi, rispetto all'agente patogeno, che produrrebbe nel fegato alterazioni meno appariscenti. Non avendo dunque valore indiscutibile nè il criterio cronologico circa la comparsa dei sintomi nè quello ponderale o volumetrico, non rimarrebbero che due modi per dimostrare la primitività della splenomegalia: o constatare, mediante biopsia, l'assoluta integrità istologica del fegato in qualche caso di splenomegalia, che sarà seguita dall'ordinario corteo dei sintomi della malattia di Hanot, condizione assai difficile a presentarsi; ovvero ottenere per via sperimentale, cioè mediante iniezione intrasplenica di sostanze tossiche o di germi, alterazioni della milza, a cui segua in secondo tempo una cirrosi biliare nel suo vero aspetto anatomo-patologico. Finora possiamo soltanto concludere che la primitività della splenopatia nella varietà ipersplenomegalica della cirrosi biliare rappresenta un criterio di presunzione, ma non di certezza. Per me, anzi che ammettere, con alcuni autori e specialmente con lo Chauffard, l'esistenza a sè di una forma metasplenomegalica della cirrosi biliare, distinta dalla splenomegalia propriamente detta e dalla presplenomegalica, sarebbe meglio accettare la classificazione soltanto dal punto di vista nosografico, in quanto cioè essa indichi la successione cronologica dei sintomi ma non dei fattori morbosi essenziali.

Credo ora opportuno riferire un caso di cirrosi biliare con enorme splenomegalia, che ho avuto occasione di studiare nella Clinica medica entro il 1915, non tanto per la sua importanza clinica quanto per le alterazioni anatomo-istologiche della milza:

L... A... di anni 29, contadino, ammogliato. Madre morta in giovane età per malattia imprecisabile; non ebbe alcun aborto. Padre vivente e sano. Una sorella è affetta da probabile peritonite tubercolare; un fratello è cardiopatico.

Nato a termine, da parto fisiologico; fu allattato al seno materno. Sviluppo e nutrizione normali. Nega i comuni esantemi dell'infanzia. A 5 anni fu colpito da un'infezione febbrile durata circa due mesi, la cui natura non è precisabile. Dai 13 ai 20 anni, durante le stagioni estive, è andato soggetto per 4 o 5 volte a diarrea, tenesmo rettale, emissione di muco, dolori addominali, frequenti lievi elevazioni febbrili. Tali disturbi duravano una decina di giorni e si dileguavano in seguito ad appropriato regime dietetico ed all'uso di sostanze purgative. A 23 anni emigrò in America, dove rimase 28 mesi, esercitando il mestiere di bracciante. Fece uso smodato di birra, che beveva nella quantità media giornaliera di 4 bottiglie. Durante la permanenza a New-York, in seguito ad una corizza fu colpito da tosse con espettorazione mucosa seguita da emottisi, che si ripetette più volte per un periodo di 15 giorni; andava soggetto a febbre serotina, sudorazione profusa, specie di notte; in circa due settimane dimagrì notevolmente, perdette l'appetito e si anemizzò. Fu curato in un ospedale, e dopo un certo tempo si rimise completamente. Dimesso dall'ospedale, e volendo ritornare



in patria, consultò un sanitario per sapere se fosse in grado di sostenere il lungo viaggio. Il medico constatò la presenza di un discreto tumore di milza e non di fegato. Giunto in Italia, il sanitario del suo paese gli riscontrò oltre il tumore di milza un discreto grado di ittero. Il paziente non andò mai soggetto a coliche, nè a vomito, nè a conati di vomito; avvertiva un certo grado di astenia generale; era spesso tormentato da prurito cutaneo; non constatò decolorazione delle fecce; le urine apparivano quasi costantemente itteriche. Per un periodo di 15 mesi, quantunque non si sottoponesse a speciali cure medicamentose, non fu molestato da intensi disturbi; permaneva un lieve ittero, l'appetito era conservato, ed il paziente poteva attendere senza fastidi al suo mestiere, sobbarcandosi anche a lavori eccessivamente faticosi. Sulla fine di questo periodo di tempo, si accorse che l'addome offriva alla palpazione una resistenza insolita e notò aumento di volume prevalente nei quadranti di sinistra, così da essere costretto ad allargare la cintura dei pantaloni, la cui strettezza provocava vivo dolore nell'ipocondrio sinistro. Le urine si fecero più itteriche; le fecce erano per lo più normalmente colorate, qualche volta apparivano parzialmente scolorate. Intanto sopraggiunse febbre remittente al mattino con sudore; l'infermo non aveva mai lavorato in zona malarica. Un altro sanitario riscontrò notevole ingrossamento della milza e discreto tumore di fegato con ittero.

Dopo una settimana di cura, a quanto egli riferisce, la febbre cessò, le forze tornarono e l'addome si ridusse alquanto di volume; persisteva però l'ittero cutaneo ed urinario; l'infermo tornò all'abituale lavoro. Nell'agosto 1914 notò di nuovo aumento graduale del volume dell'addome, intensificazione dell'ittero e comparsa di dolori addominali diffusi. In seguito i disturbi si sono mantenuti più o meno costanti; l'aumento di volume del fegato non ha accennato a diminuire; il tumore splenico si è andato accentuando. Perdurando l'ittero, ed essendo il paziente molestato dal prurito cutaneo e dai dolori addominali, si è fatto ricoverare in Clinica (20 gennaio 1915).

*Esame obiettivo sommario.* — Condizioni generali discrete; stato di nutrizione mediocre; tinta squisitamente itterica della cute e delle congiuntive. Apiressia.

A carico dell'apparato respiratorio: limiti polmonari inferiori innalzati fino ad un dito al di sotto degli angoli scapolari; rantoli umidi a fini e medie bolle in entrambi le basi.

Cuore: itto palpabile al 3° spazio, due dita all'interno dell'emiclaveare; confine sinistro dell'area di ottusità relativa a livello della 2ª costola lungo la parasternale; del margine superiore della 3ª costola fra la parasternale e l'emiclaveare; confine destro debordante un dito e mezzo dal margine sternale destro. Ipofonesi sopracardiaca debordante 1 cm. tanto a destra quanto a sinistra del manubrio sternale. Angolo epato-cardiaco ottuso. Si ascolta un breve e dolce rumore sistolico su tutti i distretti senza modificazioni dei toni.

Polso molle, piccolo, ritmico, di frequenza media.

Addome notevolmente aumentato di volume, specialmente a carico dei quadranti superiori; cicatrice ombelicale spianata, più vicina al pube che non all'apofisi xifoide; scarsissimo sviluppo del reticolo venoso laterale. Aumento di resistenza alla palpazione su quasi tutta l'altezza della metà sinistra e nel quadrante superiore destro, con lieve dolenzia alla pressione. Assenza di sintomi di versamento intraperitoneale.

Fegato aumentato di volume; confine superiore dell'ottusità relativa al margine superiore della 4ª costola lungo l'emiclaveare destra, margine inferiore tre dita al di sotto dell'arcata costale lungo la stessa linea. Consistenza aumentata, superficie liscia, margine piuttosto tagliente. Diametro verticale cm. 23.

Milza straordinariamente aumentata di volume; confine superiore a livello della 5ª costola lungo l'ascellare media; il confine anteriore taglia il bordo costale lungo una linea situata 2 dita all'interno dell'emiclaveare sinistra, ed a livello dell'ombelicale trasversa oltrepassa a destra la linea mediana di circa tre dita; confine inferiore 3 dita al di sopra del pube. Lungo il margine anteriore, poche dita al di sotto dell'arcata costale, si rileva un'accentuata incisura. La consistenza è notevolmente aumentata, la superficie liscia, il margine ottuso; la mobilità respiratoria è ridotta. Diametro longitudinale cm. 39.

Urine: assenza di elementi patologici salvo i pigmenti biliari e l'urobilina. Fecce di colorito giallastro.



Esame del sangue (26 gennaio): Globuli rossi 4,780,000; Hb 84; v. glob. 0,89; globuli bianchi 4.400.

Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili 71 %; linfociti 11 %; mononucleati grandi 14 %; forme di passaggio 3 %; eosinofili 1 %.

Con le colorazioni vitali è rilevabile la presenza di rarissime emazie a sostanza granulo-filamentosa (appena 2 per campo).

Un altro esame di sangue (24 febbraio) fa rilevare: Globuli rossi 5.120.000; Hb 78; v. glob. 0,76; globuli bianchi 4.000.

Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili 70 %; linfociti 22 %; mononucleati grandi 5 %; forme di passaggio 2 %; eosinofili 1 %.

A carico dei globuli rossi, con le colorazioni a secco non si rilevano particolari alterazioni all'infuori di lieve anisocitosi, scarsi poichilociti, ipocromia.

La resistenza globulare, ricercata sul sangue intero secondo il metodo di VIOLA è espressa nelle seguenti cifre:

$R^3$  48;  $R^2$  34;  $R^1$  22.

L'esame morfologico del sangue estratto mediante puntura della milza fa rilevare: globuli rossi alquanto pallidi; modica anisocitosi, scarsa poichilocitosi; assenza di eritroblasti; fra i globuli bianchi, oltre i polinucleati comuni, numerosi mononucleati con evidenti granulazioni azzurrofile e linfociti con nucleo fortemente picnotico. Assenza di parassiti malarici.

Wassermann nel siero di sangue negativa.

Oftalmoreazione e cutireazione alla tubercolina negative.

Funzionalità gastrica: motilità normale; spiccata ipocloridria (0,29 ‰); acidità totale 1,79 ‰.

Durante la degenza l'infermo ha spesso avvertito cefalea, prurito cutaneo, xantopsia, senso di tensione all'epigastrio, conati di vomito, lievi elevazioni febbrili per lo più serotine, algie di varia ed oscillante intensità nella regione splenica, dolenzia nella regione lombare sinistra, dolori muscolari, spiccata astenia, lieve affanno. Le urine sono state sempre intensamente itteriche ed hanno presentato all'esame chimico anche tracce di urobilina; la diuresi è stata normale e spesso superiore alla media normale. Le fecce non hanno presentato mai aspetto nettamente acolico. L'ittero cutaneo è rimasto costante; il volume del fegato e della milza non è mai regredito; il polso è stato per lo più ipoteso ed alquanto frequente; l'esame dell'apparato respiratorio ha sempre dimostrato lievi fatti catarrali alle basi polmonari.

Il 25 febbraio l'infermo viene trasferito nella Clinica chirurgica; il prof. DURANTE ritiene opportuno praticare la splenectomia, in vista dell'enorme aumento di volume della milza e della probabile primitività della splenomegalia.

Il 4 marzo viene eseguito l'atto operativo, consistente nella laparotomia mediana, legatura del peduncolo splenico e successiva asportazione della milza, che non presenta aderenze.

Alcune ore dopo l'intervento chirurgico, esito letale.

\*\*\*

Descriviamo ora le alterazioni anatomiche riscontrate nella milza, appena dopo la sua asportazione chirurgica e degli altri organi all'autopsia.

La milza, parzialmente vuota di sangue pesa gr. 2125; il diametro longitudinale misura 32 cm.; il trasversale, a livello dell'ilo splenico, 16 cm.; lo spessore massimo 13 cm. Il volume è enormemente aumentato, specialmente a spese del terzo superiore che presenta una spiccata convessità lungo il bordo posteriore. Anteriormente fra il terzo medio ed il terzo inferiore si nota una profonda incisura. La superficie della capsula è liscia; sulla convessità si notano placche d'ispessimento, di cui una è calcificata; il resto della capsula è modicamente ispessito. La vena splenica appare dilatata, ma non presenta speciali alterazioni a carico dell'intima, macroscopicamente apprezzabili. Si nota soltanto la presenza di una piccola placca di calcificazione nell'interno di un tronco venoso, nel punto dove confluiscono rami provenienti dal terzo superiore della milza. Nel-



l'ilo splenico non si nota presenza di gangli linfatici tumefatti. La consistenza della milza è sensibilmente aumentata; alla superficie di sezione si nota lieve ispessimento dello stroma connettivale; la polpa non protrude; il colorito è grigio-rossastro; i follicoli di Malpighi sono discretamente riconoscibili.

All'autopsia, non si rileva alcun che d'importante a carico degli organi intratoracici, salvo una dilatazione del cuore, con miocardio flaccido ed integrità degli apparecchi valvolari.

Nel cavo peritoneale presenza di versamento ematico.

Nulla a carico dell'apparato digerente salvo la presenza di varici esofagee.

Il fegato è aumentato di volume tanto a carico del lobo destro quanto del sinistro; pesa gr. 2500. Segni di periepatite in forme di minute chiazze disseminate. Superficie esterna di colorito giallo-verdastro, irregolare per la presenza di granulazioni di varia grandezza, e in alcuni punti di veri bernoccoli; capsula ispessita; consistenza aumentata. Alla superficie di sezione, presenza di granulazioni, di cui alcune corrispondono a singoli lobuli, altri a più lobuli insieme, circondate da tessuto fibroso più o meno denso e retratto. Il colorito del parenchima è giallo-verdastro. Le vie biliari appaiono pervie; si nota un certo grado di dilatazione a carico del dotto epatico; nessuna alterazione in corrispondenza dell'ampolla di Vater; coledoco e condotto di Wirsung pervii.

Iperplasia delle glandole linfatiche dell'ilo epatico e delle retroperitoneali, di cui alcune raggiungono la grandezza di una castagna e presentano color feccia di vino.

Imbibizione itterica dei reni.

#### ESAME ISTO-PATOLOGICO.

Pezzetti di fegato e di milza sono stati fissati parte in alcool, parte in formalina o formalina-Müller e parte nel liquido di Zenker; quali metodi di colorazione ho usato l'ematossilina-eosina, il Van Gieson, il Weigert per le fibre elastiche.

Fegato: la capsula di Glisson si presenta in alcuni punti di normale spessore, in altri più o meno fortemente ispessita; gli strati esterni hanno aspetto lievemente jalino, gli strati medi sono intensamente infiltrati di cellule rotonde e riccamente vascolarizzati, gli strati profondi sono costituiti da fasci di connettivo più o meno spesso che penetra in forma di cunei nel parenchima epatico. Dalla profondità della capsula partono setti enormemente ispessiti che sono percorsi da vasi venosi a lume normale o dilatato. Il connettivo interlobulare si presenta disposto per lo più in forma di travate più o meno spesse non che di isolotti da cui si dipartono prolungamenti più sottili che tendono a dissociare i lobuli. In alcuni punti le travate si intersecano fra di loro e formano specie di anelli che circoscrivono o più lobuli insieme o singoli lobuli o sezioni di lobuli. Nei punti di maggiore ispessimento connettivale non è sempre facile distinguere se esso si è maggiormente sviluppato intorno ai vasi biliari ovvero ai sanguigni. Qua e là è evidente però l'addensamento del connettivo intorno ai canalicoli, che riveste in forma di manicotto. In altri tratti si nota una certa ricchezza di vasellini sanguigni dilatati e tortuosi che nel loro insieme assumono aspetto angiomaticoide. I fasci del connettivo adulto dei setti presentano un certo grado di jalinosi; tanto in essi quanto nello spessore della capsula è rilevabile una



certa abbondanza di fibre elastiche. Qua e là, dove il connettivo è più stipato e denso si vedono canalicoli biliari neoformati, riconoscibili per la intensa colorazione nucleare; negli spazi interlobulari è visibile una più o meno intensa impregnazione biliare. Si notano anche accumuli di elementi rotondi, più o meno commisti a fibroblasti: anche per questi non è chiaramente dimostrabile la loro disposizione intorno ai canalicoli biliari, anzi spesso si notano intorno ai vasi sanguigni. In alcuni punti però si vedono canalicoli con epitelio necrotico e sfaldato, circondati da focolai di intensa infiltrazione parvicellulare. Gli elementi embrionali si infiltrano anche fra i setti ed i lobuli epatici e si spingono fra le singole travate di cellule epatiche, dissociando in qualche tratto, perifericamente, le singole cellule. In qualche tratto i canalicoli appaiono deformati e strozzati dal connettivo; in altre zone invece appaiono straordinariamente abbondanti, in parte preesistenti, in parte neoformati. Alla periferia dei lobuli le cellule epatiche presentano intensa impregnazione biliare; alcune hanno aspetto necrotico, altre sono degenerate od atrofiche. Tali alterazioni sono spiccate specialmente nei tratti dei lobuli intorno a cui è più intensa l'infiltrazione parvicellulare o la sclerosi. Nel rimanente del lobulo le cellule presentano alterazioni più lievi ovvero presentano aspetto normale. In rari punti si vedono accenni alla iperplasia cellulare.

Milza: la capsula appare più o meno notevolmente ispessita e presenta jalinosi prevalente negli strati più esterni; un certo grado di ispessimento e di jalinosi si nota anche nelle trabecole e nelle pareti dei vasi in esse decorrenti. Le fibre elastiche sono abbondanti negli strati sclerotici della capsula e delle trabecole, scarse negli strati jalini. I cordoni intervascolari sono più o meno aumentati di spessore; vi si vedono scarsi accumuli di pigmento emosiderinico. Si notano evidenti segni di ipertrofia ed iperplasia delle cellule della polpa con rarissime cellule giganti e rari segni di fagocitosi. Il reticolo splenico in qualche tratto appare ispessito, di aspetto jalino, nastriforme, con scarsi elementi cellulari; nel rimanente è soltanto lievissimamente ispessito. Le cellule della polpa presentano un nucleo più o meno rigonfio, di aspetto vescicoloso, povero di cromatina, di forma rotonda, ovalare od irregolare. Fra gli elementi propri della polpa si vedono abbondanti cellule eosinofile, alcune a tipo mielocitico, altre a nucleo polimorfo o polinucleate; tali elementi si trovano in quantità abbondante anche nell'interno dei seni. Gli eosinofili a tipo mielocitico prevalgono nello spessore dei cordoni; in alcuni di essi si rilevano segni di attività cariocinetica. Gli eosinofili polinucleati in complesso preponderano ed in alcuni punti sono riuniti a gruppi di due o tre; si trovano disseminati anche alla periferia dei follicoli. Fra le cellule della polpa oltre agli abbondanti eosinofili si trovano anche elementi linfoidi; in qualche punto le cellule spleniche sono accumulate in modo da costituire delle specie di travate cellulari. Inoltre si nota un'intensa infiltrazione di cellule, di cui alcune sono disseminate, altre riunite in accumuli, che spiccano sugli altri elementi tanto per l'aspetto e l'intensa colorazione del nucleo quanto per i catatteri del protoplasma (plasmazellen): il nucleo è di forma regolare, rotondeggiante, relativamente piccolo, per lo più situato eccentricamente; in alcuni è visibile il nucleolo; la cromatina nucleare è per lo più disposta alla periferia in direzione radiale, in modo da ricordare i raggi di una ruota; spesso all'intorno del nucleo è visibile un alone di protoplasma



debolmente colorato, per lo più a forma di mezza luna; il protoplasma è piuttosto abbondante e presenta contorno netto (vedi fig. I). Tali elementi in alcuni punti sono così abbondanti da formare una specie di pavimentazione. La disposizione a raggi di ruota della cromatina è molto evidente nei preparati al Van Gieson. Tali cellule sono accumulate specialmente intorno ai vasi, e fra di esse si riconoscono scarse cellule linfoidi. I seni sono di normale ampiezza o appena dilatati; solo in qualche punto la dilatazione è spiccata; l'endotelio è per lo più ben conservato, di rado appiattito. Nell'interno dei seni si trovano

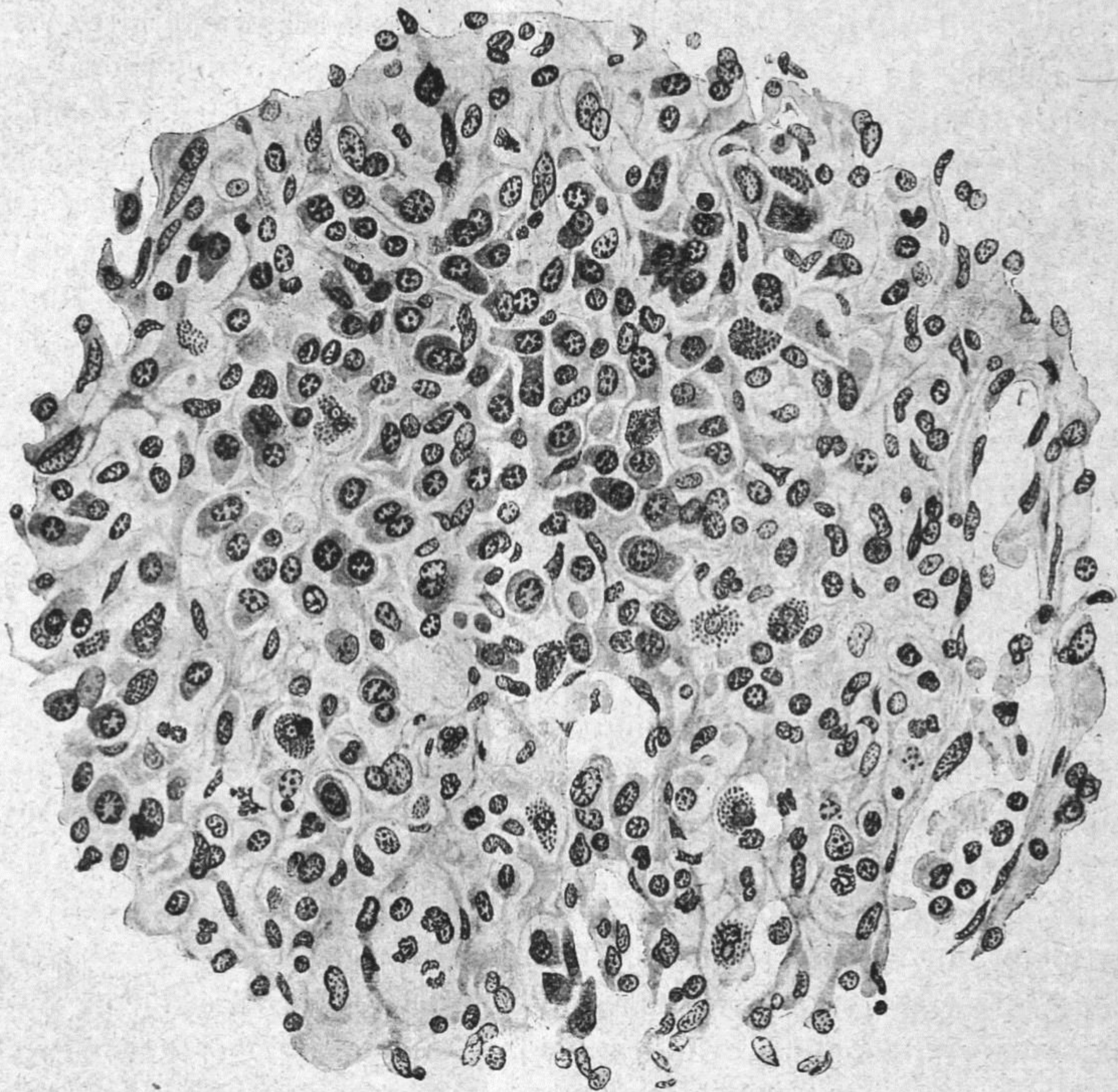


Fig. I. — Evidenti accumuli di cellule aventi i caratteri delle plasmacellule (nucleo « a ruota », ecc.) nello spessore dei cordoni splenici; numerosi eosinofili di cui alcuni monucleati, in parte nei cordoni ed in parte nell'interno dei seni; iperplasia delle cellule della polpa (Koristka, obb.  $\frac{1}{15}$  imm.; oc. 4 comp).

globuli rossi, leucociti a nucleo polimorfo, linfociti, mononucleati grandi ed abbondanti eosinofili, rare cellule giganti.

Alcune delle arteriole follicolari presentano degenerazione ialina. I follicoli malpighiani sono in parte normali o lievissimamente iperplastici con rare figure cariocinetiche; in altri si nota incipiente sclerosi e ialinosi periferica con tendenza ad invadere il centro del follicolo. In altri ancora si nota ialinosi e sclerosi nettamente centrale, di grado ed estensione variabile ma non avanzata. È ben raro trovare segni di incipiente sclerosi all'intorno delle arteriole follicolari. Nei tratti sclerotici si nota rarefazione degli elementi linfoidi e presenza di fibroblasti e di detriti nucleari sparsi qua e là fra le maglie di un reticolo di fibrille connettivali. In alcuni follicoli la parziale sclerosi centrale spicca in modo caratteristico (vedi fig. II).



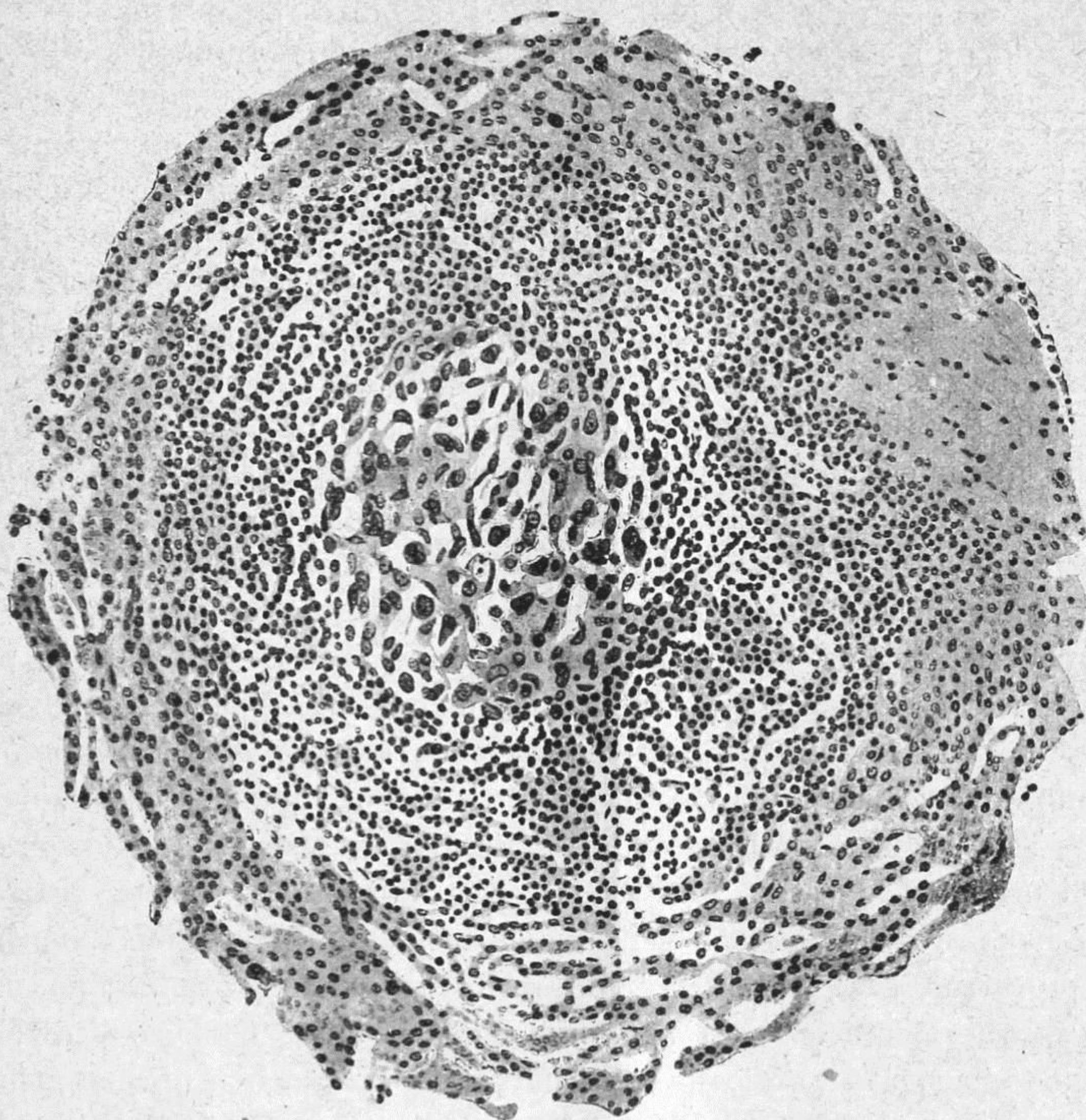


Fig. II. — Sclerosi incipiente nella porzione centrale di un follicolo di Malpighi, con scomparsa dei linfociti e sostituzione ad essi di elementi connettivali fra i quali sono riconoscibili numerosi fibroblasti (Koristka; obb. 5, oc. 8).

\* \* \*

Dal complesso dei dati clinici e anatomo-patologici sopra esposti chiaro emerge che ci troviamo di fronte ad un caso di cirrosi biliare ipertrofica: infatti in tal quadro morboso rientrano l'ittero cronico, oscillante d'intensità, il lungo decorso, il tumore di fegato, l'assenza di occlusione delle vie biliari, il tumore di milza, la mancanza di sintomi rivelatori di ostacolo al circolo portale, quali l'ascite e lo sviluppo del reticolo venoso supplementare, ed i caratteri anatomici del fegato, che ho sopra descritti. Ma il mio caso spicca per l'enorme splenomegalia e per il fatto che il tumore di milza ha dominato il quadro clinico fin dagli inizi della malattia, tanto è vero che i sanitari, che sorpresero per primi gli esordi dell'affezione morbosa, constatarono il tumore di milza e non l'ingrossamento del fegato. Questo caso rientra dunque nella varietà ipersplenomegalica della cirrosi biliare, forma descritta in primo tempo da Gilbert e Fournier. Naturalmente non intendo dare alla splenomegalia valore eziologico fondamentale nel determinismo della cirrosi biliare, perchè, come ho sopra accennato riferendo la letteratura di questa forma, nulla autorizza a ritenere per certa l'origine splenica, sostenuta principalmente dalla scuola francese, e per ora dobbiamo limitarci a stabilire l'esistenza di tale varietà clinica soltanto dal punto di vista nosografico, ed attendere che ulteriori ricerche risolvano la difficile questione. Nel mio caso merita di esser messo in rilievo anche il fatto che gli esami ema-



tologici hanno dimostrato una modica leucopenia, contrariamente alla maggior parte delle osservazioni nelle quali è stata invece constatata una leucocitosi più o meno spiccata (Hayem, Lukachevitch, Hanot e Meunier, Rosenstein, Wlajew, Ceraulo, Rubinato). Non è improbabile che la splenopatia possa dar ragione della diminuzione dei globuli bianchi, analogamente a quanto accade in altre forme di splenomegalia primitiva e specialmente nel morbo di Banti.

\*  
\* \*  
\*

L'anatomia patologica della milza nella cirrosi biliare e specialmente nella sua varietà ipersplenomegalica non è stata ancora sufficientemente studiata; gli autori che se ne sono occupati hanno dato descrizioni sommarie e tutt'altro che concordi. Lereboullet sostiene che le lesioni della milza sono soprattutto congestive; egli ha notato anche un'ipergenese del tessuto linfoide che gli sembra dimostrare l'esistenza di un processo di reazione infettiva. Gandy in un caso tipico ha constatato sclerosi polpare banale e presenza di noduli derivanti probabilmente da antiche infiltrazioni emorragiche; tale aspetto sarebbe, secondo lui, l'ultimo stadio delle lesioni congestive. Secondo Gauckler la lesione principale è una sclerosi lassa ipertrofizzante sviluppata a spese del reticolo: essa non sarebbe di origine congestiva, ma risulterebbe da una esagerata reazione macrofagica, successiva ad esagerata distruzione di globuli rossi e bianchi. Labbé e Demarque in un caso di cirrosi biliare ipersplenomegalica hanno osservato nella milza alterazioni congestive, lieve ipertrofia dei corpuscoli di Malpighi, sclerosi poco accentuata, reticolo della polpa più spesso che normalmente, qualche follicolo tubercolare. Hasenclever, in uno dei tre casi studiati clinicamente e venuto a morte, ha constatato nella milza ispessimento fibroso della capsula, delle trabecole e delle arterie, polpa molle, molto ricca di cellule con scarso pigmento ematogeno incluso nelle cellule rotonde. Landrieux e Milian hanno constatato in un caso di cirrosi ipersplenomegalica alterazioni cirrotiche della milza con scomparsa quasi completa dei follicoli di Malpighi.

Come si vede dai pochi cenni sopra riportati, le alterazioni della milza non sono ben definite, specialmente dal lato istologico; i pochi reperti descritti mi sembrano più che altro ispirati da preconcetti di ordine patogenetico ed interpretati differentemente dai vari autori. Mi è parso utile approfondire nel mio caso l'indagine istologica, non perchè il risultato della mia osservazione debba esser considerato come un reperto tipico e costante, ma in quanto possa essere il punto di partenza di altre ricerche in casi analoghi, sulle quali sia possibile, in caso di conferma, costruire il tipo anatomo-patologico della splenopatia in tale affezione morbosa: se nello studio delle varie forme della cirrosi biliare si constataste che le lesioni della milza nella forma ipersplenomegalica differissero quasi costantemente dalle alterazioni riscontrate nelle altre varietà, si potrebbe considerare in essa un tipo morboso a sè, ed allora si sarebbe più inclini a vedere nella splenopatia un fatto morboso di carattere essenziale e quasi specifico; inoltre sarebbe ancor meglio confortata la teoria splenogena di tal varietà, che fino ad oggi non è sufficientemente suffragata da sicuri argomenti clinici, anatomici e sperimentali.

Nel mio caso le alterazioni spleniche non possono riportarsi alla congestione passiva, ossia alla milza da stasi, per i scarsi segni di dilatazione dei vasi e dei



seni e per la mancanza di un conseguente assottigliamento dei cordoni intervaskolari, che risultano invece più o meno ispessiti, salvo in qualche punto. Si può anche escludere la sclerosi della milza, sia per il modico ispessimento della capsula e delle trabecole, sia per l'aspetto quasi normale del reticolo splenico, sia per la straordinaria ricchezza degli elementi cellulari della polpa. Anzi il fenomeno della iperplasia cellulare è così spiccato da doversi ritenere, in questo caso, come una delle alterazioni più salienti. Degna di rilievo è anche la presenza di abbondanti cellule eosinofile, tanto mono- quanto plurinucleate, intra- ed extravaskolari. Data l'assenza di eosinofilia nel sangue circolante, si può verosimilmente pensare che gli eosinofili si sieno moltiplicati nella milza stessa. Più importante ancora mi sembra il reperto di abbondanti elementi cellulari che presentano i caratteri delle plasmazellen, accumulate specialmente intorno ai vasi e nello spessore dei cordoni intervaskolari: essi sono facilmente riconoscibili tanto per l'aspetto del nucleo quanto per quello del protoplasma. Marschalkò ha specialmente insistito sui caratteri del nucleo, che da Pappenheim è stato in seguito chiamato « nucleo a ruota ». Egli ha affermato che il tipo morfologico delle plasmazellen non è tanto caratterizzato dalla basofilia del protoplasma quanto dai caratteri del nucleo, tanto è vero che è possibile riconoscere tali elementi anche quando non si usano colorazioni adatte a mettere in evidenza la basofilia protoplasmatica. Anche altri autori, come Von der Leyen, Paltauf, Schaffer, Greggio, ammettono che tali cellule sono riconoscibili anche con le colorazioni semplicemente nucleari, come l'ematossilina. Ferrata afferma che delle plasmazellen sono state rinvenute anche nella milza normale e propriamente nello stroma connettivale interfollicolare; ma nel mio caso esse appaiono così abbondanti da non lasciare alcun dubbio sul loro carattere patologico. Non è qui il luogo di discutere la genesi di tali cellule, che secondo alcuni autori hanno origine ematica, cioè da linfociti emigrati (Marschalkò), o direttamente dagli organi emopoietici (Baumgarten, Benda, Helly, Ziegler, Krompecher, Maximow, Nissl, ecc.), o indirettamente dai linfociti preesistenti nel senso di Ribbert (Fischer, Ribbert, Goldzieher, Morandi, ecc.), o dagli emoistioblasti (Ferrata e suoi collaboratori), o dai fibroblasti (Unna, Borst), o secondo altri autori sono in parte di origine istioide ed in parte di origine ematica (Pappenheim). Fulci adduce valide considerazioni per ascriverle fra gli elementi linfocitari. A me importa soltanto richiamare l'attenzione sulla loro abbondanza nella polpa splenica, nel caso da me descritto, il che può esser ritenuto come espressione di un processo irritativo cronico. Un altro punto che merita d'esser rilevato è la parziale sclerosi di una parte dei follicoli malpighiani, per lo più a spese della loro porzione centrale. In nessun punto ho riscontrato l'aspetto della fibroadenia tipo Banti che, per quanto concerne i follicoli, sappiamo iniziarsi intorno alle arteriole follicolari.

Riassumendo, le note isto-patologiche fondamentali della milza in questo caso di cirrosi biliare ipersplenomegalica sono:

Modico ispessimento e jalinosi della capsula e delle trabecole; notevole iperplasia delle cellule della polpa; abbondante infiltrazione di plasmazellen tanto all'intorno dei vasi quanto nello spessore dei cordoni splenici; abbondante presenza di cellule eosinofile intralacunari ed intracordonali, in parte di tipo mielocitico, in parte polinucleate; parziale sclerosi per lo più centrale e non



avanzata di una parte dei follicoli malpighiani; scarsissima emosiderosi e macrofagocitosi.

## BIBLIOGRAFIA.

- GILBERT et FOURNIER. — *La cirrhose hypertrophique avec ictère chez les enfants*. Sem. Méd. 1895, p. 248; Société de Biologie, juin, 1895.
- GILBERT et FOURNIER. — *Sur la forme splénomégale de la cirrhose biliaire hypertrophique*. Soc. de Biologie, 26 mars 1898. (« Sem. Méd. », 1898, p. 141).
- GILBERT et FOURNIER. — *Cirrosi biliare ipersplenomegalica*. « Presse Médicale », n. 43, 1900.
- GILBERT. — *Cirrosi biliare ipersplenomegalica*. « Riforma medica » 1900, vol II, p. 477 (Soc. méd. des Hôpitaux, Paris, 27 avril 1900).
- GILBERT e LEREBoullet. — *Un caso di cirrosi biliare con splenomegalia*. « Riforma medica » 1900, vol. II, p. 319.
- GILBERT e LEREBoullet. — *Les causes de la splénomégalie dans les cirrhoses biliaires*. « Sem. Méd. » 1901, p. 109. (Soc. de Biologie, 30 Mars 1901).
- GILBERT. — *Sur la cirrhose biliaire hypersplénomégale*. « Sem. Méd. », 1900, p. 186.
- DEBOVE, ACHARD, CASTAIGNE. — *Manuel des maladies du foie et des voies biliaires*. (Castaigne et Chiray) 1910.
- KHORASSANDIL. — *Cirrosi biliare splenomegalica* « Riforma Medica », 1900, vol. I, pag. 729 (Thèses de Paris, 1899-900).
- MILIAN. — *Cirrosi ipertrofica biliare ad inizio splenico con adenomegalia*. « Riforma medica » 1900, vol II, p. 213. (Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, avril 1900).
- RUMMO. — *Cirrosi ipertrofica biliare con ipersplenomegalia*. « Riforma medica », 1900, vol. II, p. 689.
- GABBI. — *Cirrosi biliare ipersplenomegalica*. « Riforma medica », 1900, vol. III, p. 117.
- GABBI. — *Sulla cirrosi biliare ipersplenomegalica*. Messina, 1903.
- WOIRHAVE e CAZIOT. — *Cirrosi ipertrofica a tipo splenomegalico*. « Riforma medica », 1900, vol. III, p. 69. (« Gazette hebdomadaire de Médecine et chirurgie », n. 48, 1900).
- LEREBoullet. — *Le cirrosi biliari*. « La Riforma medica », 1902, vol. II, p. 769.
- LABBÉ e DEMARQUE. — *Cirrosi biliare ipersplenomegalica in un bambino di otto anni*. « La Riforma medica », 1902, vol III, p. 713. (« Gazette hebdomadaire de Médecine et Chirurgie », n. 68, 1902).
- TESTI. — *Cirrosi ipertrofica biliare ipersplenomegalica*. « Riforma medica », 1904, p. 950. « Nuovo raccoglitore medico », n. 4, aprile-maggio 1914.
- RUMMO. — *Cirrosi epatiche di origine splenica*. « Policlinico », sez. pratica, 1908, p. 325. « Riforma medica » 1907, n. 30-31... 39.
- CHAUFFARD. — *Des hépatites d'origine splénique*. « Sem. Méd. ». 1899, p. 177.
- CHAUFFARD. — *A propos des cirrhoses biliaires splénomégales*. « Sem. méd. », 1900, p. 176.
- CHAUFFARD. — Soc. méd. des Hôpitaux, 18 mai 1900.
- RAVÀ. — *Le cirrosi del fegato*, 1910.
- RAVÀ. — *Le cirrosi del fegato*, « Sem. méd. », 1911 », p. 77.
- KIRIKOW. — *Pathogenese der hypertrophischen biliären Leberzirrhose*. « Deuts. Med. Woch. », 1904, p. 252.
- HASENCLEVER. — *Hypertrophische Lebercirrhose mit chronischem Icterus und Milztumor bei drei Kindern derselben Eltern*. « Berl. Klin. Woch. », 1898, p. 997.
- CARDARELLI. — *Lezioni di Patologia e Clinica medica*, 1917, p. 154.
- STADELMANN. — *L'infiammazione cronica del fegato*. 1906. Clinica contemporanea di Leyden-Klemperer, trad. ital. vol. V, p. 579.
- STADELMANN. — *Ueber chronische Leberentzündung*. Verhandlung der XI Congress f. Med. 108, 1892.
- POPOFF e KIRIKOW. — *Sur la pathogénie des cirrhoses hypertrophiques du foie avec ictère chronique*. « Arch. gén. de Méd. », 1904, Tome II, p. 2024.
- CASTAIGNE et GILBERT. — *De la cirrhose hypertrophique diffuse*. Soc. Méd. des Hôpitaux, 25 janvier 1901.
- HANOT. — *Des différentes formes de cirrhose du foie*. « Arch. génér. de Médecine », 1877, p. 444.
- LANDRIEUX et MILIAN. — Soc. méd. des Hôpitaux, 6 avril 1900.
- BOIX. — « Arch. gén. de Médecine », 1889, vol. II, p. 205.
- CERAULO. — *Intorno alla cirrosi biliare ipersplenomegalica*. « Gazzetta Sic. di medicina », 1904, n. 2.
- MONGOUR. — *Précis des maladies du foie et des voies biliaires*. Paris, 1905.
- DIEULAFOY. — *Patologia interna*. Vol. II. Malattie del fegato.
- BANTI. — *Anatomia patologica*, vol I.
- RUBINATO. — *Diagnosi differenziale e terapia delle cirrosi epatiche*, 1909.
- FULCI. — *Abdruck aus Histologische und Histopathologische Arbeiten über die Grosshirnrinde*, etc., VI Band, 2 Heft 1913, p. 203.
- FERRATA. — *Le emopatie*. Vol. I, 1918.



# IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

FONDATA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

**SOMMARIO:**

- I. P. Albertoni. — *Sopra un caso di sclerosi disseminata del sistema nervoso.* — II. A. Giannelli. — *Un caso di « tabes dorsalis » con manifestazioni sifilitiche (gomme) e con reperto della spirochaeta pallida nel lessuto calloso circostante all'ulcera perforante.* — III. G. Boschi e A. Perrone. — *Primi nostri risultati di interventi chirurgici sui tronchi nervosi.* — IV. C. Frank. — *Ulteriori studi sulla pallestesia.*

**I.**

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA  
diretto dal prof. PIETRO ALBERTONI

**Sopra un caso di sclerosi disseminata del sistema nervoso.**

Lezione clinica tenuta dal prof. PIETRO ALBERTONI, addì 6 febbraio 1919,  
raccolta dal dott. VALENTINO FACCHINI, aiuto.

La malata che oggi è argomento della nostra lezione, al contrario di quanto spesso avviene in Clinica, non offre grandi difficoltà di diagnosi: anzi ella rappresenta un caso assai tipico e pertanto di ovvio riconoscimento. Ma io desidero, nondimeno presentarla a Voi e ne agevolai l'ingresso nella Clinica nostra chiamandola da una cittadina della Romagna ov'io la vidi in consulto, sia perchè stimo utile anche la trattazione dei casi tipici, i quali valgono a fissare bene nella mente il quadro morboso formando l'indispensabile substrato di nozioni che serviranno a riconoscere quelli incompleti od anomali, sia perchè la odierna trattazione mi offrirà il destro di parlarVi alquanto sulla patogenesi ed eziologia della interessantissima e frequente forma morbosa che qui è in causa.

L'inferma è una maestrina di 23 anni. Il gentilizio appare gravato di un unico fatto, e cioè la nonna paterna morì in età ancor giovane, di malattia lunga e dolorosissima che decorse con gravi perturbamenti psichici. La madre è sana e non ebbe aborti, il padre è parimenti sano e non è dedito all'alcool; sani i fratelli, indenni i collaterali.

L'infanzia della P. è contrassegnata da un solo episodio morboso, una scottatura da acqua bollente nella spalla destra che determinò piaghe guarite in sette mesi. Negli anni prossimi alla pubertà si delinea un certo grado di nervosismo che si manifesta con emotività piuttosto vivace e con qualche deliquio, non mai accompagnato da convulsioni nè da perdita di coscienza. Comparsa le mestruazioni sui 14 anni, la psiche si riafferma, rimanendo per altro una lieve



tendenza alla tristezza. Le mestruazioni furono normali fino a tre anni or sono, divenendo da quest'epoca molto scarse, pur serbandosi regolari per tempo.

Dai 12 ai 15 anni la ragazza frequenta con onore le scuole tecniche, per i due anni successivi accudisce a lavori domestici poi dai 17 ai 20 studia nelle scuole normali.

Nulla di importante turba a quanto pare la salute della ragazza fino verso i 15 anni, età in cui ella è presa da un attacco di appendicite decorso con modica febbre e risoltosi in un mese senza lasciare reliquati di sorta. Seguono due anni di benessere completo, ma intraprese appena le scuole normali, poco dopo i 17 anni, ella s'avvede di esaurirsi esageratamente negli esercizi ginnastici e di non poter camminare come le compagne sull'asta di equilibrio: sì che ottiene la dispensa da quell'obbligo scolastico.

Nel suo 19° anno, avendo ceduto al desiderio di fare una lunga passeggiata con tutta la scuola, ne riportò tale stanchezza degli arti inferiori, specialmente del destro, che per più giorni camminò trascinandosi i piedi.

A 20 anni, nell'ultimo corso normale, nel bel mezzo di una lezione di tirocinio ch'ella doveva sostenere, d'improvviso ebbe la parola inceppata, e tanto che fu costretta a sospendere. In quella circostanza, per cinque o sei giorni, trascinò le parole. Ma poi il fatto si dileguò, ed ella poté patentarsi con onore e in breve intraprendere l'insegnamento, benchè la sua esauribilità perseverasse.

A 21 anni (1916) ammalò di ulcera peptica — pirosi, gastralgie, ematemesi e melena — di cui opportunamente curata guarì in tempo di qualche mese.

Il 1917 trascorre senza speciali fenomeni morbosi, prescindendo dalla facile stanchezza specie degli arti inferiori e da una scarsità insolita delle mestruazioni che non più riacquistarono la normale copia di flusso. Nel giugno 1918 la signorina si accorse d'un tratto di veder doppio, fenomeno che durò un mese ma poi scomparve, a quanto pare del tutto, per ricomparire nell'ottobre, durando parecchie settimane e scomparendo di poi nuovamente. Il mese di luglio si contrassegna per il manifestarsi di dolori con parestesie lungo gli arti inferiori e di difficoltà della minzione; nell'agosto si aggrava la debolezza degli arti inferiori le cui energie durante più settimane subiscono spiccate alternative di maggior o minor gravità finchè nel settembre la P. si sente un po' rinfrancata e vuol riprendere la sua scuola, ove però ella deve farsi condurre a braccetto e, nell'insegnare, rimaner sempre seduta.

Sorge in quell'epoca uno spiccato tremore di tutti gli arti, tremore che si palesa negli atti volontari, più forte anzi nell'inizio di questi, e scompare nel riposo.

Nell'ottobre i fenomeni assumono un notevole tumulto. L'ammalata si avvede di non poter pronunciare alcune lettere, specie la lettera *r*, e quelli di casa notano che la parola è lenta, cadenzata e monotona; insorge una cefalea intensa che dura ininterrotta per alcuni giorni senza mai accompagnarsi a vomiti, si nota inoltre che la lingua devia nell'essere sporta: insieme con questi fatti la forza degli arti inferiori diminuisce ulteriormente, specie a sinistra, e la stranguria si accentua.

Nel dicembre il tremore si attenua e un giorno, d'improvviso, la P. riprende a pronunciare nettamente la lettera *r*: ma per contro la forza delle gambe continua a peggiorare e diviene sì scarsa da rendersi necessaria una continua degenza in letto. Addì 11 gennaio la P. entrò in Clinica, ed è qui degente da quattro settimane.

Riguardo alle abitudini Vi accenno che essa mai abusò d'alcool, nè di caffè, nè d'altri nervini: non fu mai esposta a cause reumatizzanti.

Vi ho riferito un po' diffusamente la anamnesi perchè come vedremo è molto istruttiva: seguitemi ora nell'esame obiettivo.

La P. è ben costituita, in uno stato di nutrizione e di ematosi soddisfacente. La cute è ovunque ben nutrita ed irrorata, fatta astrazione dalle regioni sottospinosa e antero-esterna del braccio destro ov'è una estesa e irregolare ma superficiale cicatrice. L'apparato gangliolare linfatico non Vi offre alcuno speciale rilievo. L'apparato respiratorio e circolatorio non manifestano alcun patimento: indenni sono i visceri dell'addome. Tutto ciò che di patologico esiste in questa ragazza, risiede nel sistema nervoso.



Ponete mente anzitutto al decubito abbandonato, che spicca in particolar modo negli arti inferiori i quali gravano pesanti sul letto, manifestamente diminuiti nella loro tonicità: anche il tono muscolare degli arti superiori è diminuito, ma in minor grado. Il viso ha una scarsa espressione mimica. In riposo la fronte è molto spianata, le palpebre un po' abbassate, l'occhio destro strabico verso l'esterno, la rima buccale un po' stirata verso destra. Nei movimenti coniugati dei bulbi oculari Voi notate che l'azione del muscolo retto interno di destra è deficiente, in minor grado è deficiente quella del retto esterno dello stesso lato: nella convergenza forzata dei bulbi entrambi i retti interni si palesano indeboliti. Esiste nistagmo orizzontale, verticale e rotatorio dei bulbi assai spiccato e di ampie rapide scosse che insorgono non appena i movimenti dei bulbi in una qualsiasi direzione richiedano un certo sforzo. L'elevatore della palpebra, capace di una normale funzione da principio, si esaurisce tosto da ambo i lati. Il facciale superiore è un po' debole sia a destra sia a sinistra, ma più a destra: anche il facciale inferiore è indebolito da ambo i lati, ma più a sinistra. L'apertura e chiusura della bocca si compie bene: i movimenti di lateralità della mandibola sono invece pigri e poco ampi. La lingua in questo momento non devia quando vien fatta sporgere: ma è avvenuto durante la degenza in Clinica che essa deviasse ora a destra ora a sinistra per altro assai leggermente e rimanendo sempre liberi tutti i movimenti sia entro sia fuori della bocca. L'ugola devia verso destra: l'azione dei muscoli costrittori del faringe è poco vivace. I movimenti passivi del capo sono liberi: così è di quelli attivi, ma Vi è facile il notare come essi siano lenti.

La P. non può sedersi sul letto, nè mantenersi nemmeno un istante una volta che vi sia stata passivamente messa. Ella non può mettersi nè sull'uno nè sull'altro fianco pur aggrappandosi con le mani: tanto meno riesce a passare dalla posizione supina a quella bocconi o viceversa: Voi vedete come ella in questi tentativi s'adopri con una certa validità con le braccia e come inerti rimangano il bacino e gli arti inferiori.

Accanto a questa grande inerzia attiva del tronco Vi faccio notare che la motilità passiva è libera ed ampia. Gli arti superiori sono liberamente mossi, sia passivamente sia attivamente. Le mani sono agitate da un leggero tremito nell'iniziarsi di un atto comandato o volontario: in questo momento la P. può portare alla bocca un bicchier d'acqua senza versarne una goccia, ma in altri momenti il tremore è vivace rimanendo sempre dello stesso tipo. I movimenti dissociati delle dita della mano sono molto lenti e goffi. La dinamometria segna 40-45 per ambo le mani, mentre la media normale per le donne è di circa 100: parimenti cospicua è la diminuzione di forza per gli altri segmenti. Gli arti inferiori che Voi potete muovere agevolmente in tutti i sensi, attivamente sono assai deboli in tutti i segmenti, specie a destra. Il ginocchio è flesso per un angolo di 150 gradi appena a destra, e di 125 gradi a sinistra: quasi nulla è l'azione degli adduttori; la flessione e la estensione del piede sono poco meno che inerti a destra, debolissime a sinistra: le dita sono suscettibili di movimenti assai limitati. Tanto per gli arti superiori quanto per gli inferiori è palese che lo sforzo muscolare esaurisce rapidamente la P., così che un determinato atto possibile di primo acchito, diviene dopo breve ripetizione impossibile. Da notare anche una assai spiccata oscillazione dell'energia motoria nei diversi esami. Degno inoltre di rilievo è il fatto che la malata in qualche circostanza ha potuto compiere movimenti di difesa (ad es. in seguito a una puntura di spillo) così ampi e vivaci, anche per gli arti inferiori, come non mai fu notato in altre condizioni.

E passiamo all'attività riflessa. Le pupille, che sono un po' midriatiche, reagiscono molto torpidamente alla luce e all'accomodazione, e dopo poche stimolazioni si esauriscono. Deboli tutti gli altri riflessi oculari, quello delle pinne nasali, il faringeo: così è del mandibolare, del masseterico d'ambo i lati e dei riflessi degli arti superiori. Il riflesso addominale superiore è debolissimo ed estremamente esauribile, l'addominale inferiore assente. Il riflesso patellare pronto e persistentissimo: così è dell'achilleo e del plantare profondo: il plantare superficiale invece è poco vivace, e si attenua prontamente fino a scomparire. Non



c'è clono della rotula, invece esiste clono del piede più persistente a sinistra. Spiccatamente positivo il fenomeno di Babinski.

Lieve *incoordinazione dei movimenti* (atassia) degli arti superiori più manifesta a sinistra: ogni indagine sulla coordinazione dei movimenti degli arti inferiori urta contro la grave paresi che li colpisce.

La *sensibilità* offre ristrette anormalità obiettive: nessun tronco nervoso è dolente, non addolorabili con la compressione le apofisi spinose delle vertebre. Le percezioni tattili termiche e dolorifiche sono pronte nella più grande estensione dell'ambito cutaneo: però gli stimoli tattili e dolorifici vengono percepiti un po' debolmente nelle mani, nel dorso e nella pianta dei piedi, e nella superficie antero-esterna delle sure. Invece la sensibilità termica è anche in queste sedi benissimo conservata: talvolta si rileva un po' di iperestesia per il freddo. Non c'è ovarialgia, lieve grado di mastodinia. Il senso di posizione degli arti è alquanto leso; lieve ottusità della sensibilità ossea, del senso stereognostico e del senso barico. Da porre in evidenza che i risultati delle indagini sulla sensibilità sono assai variabili da un esame all'altro. Non meno importante è il notare che un dato stimolo tattile o dolorifico, ben percepito da principio, dopo ripetute prove, non molto numerose, cessa di esserlo. Lo stesso fatto si osserva per gli stimoli termici ma in minor grado. Visus buono, qualche accenno di diplopia, non discromatopsia. Non esiste alcuna alterazione del fondo oculare. L'udito, il gusto, l'olfatto sono normali.

Nessuna alterazione trofica. Gli *sfinteri* sono lesi: v'ha stranguria e non di rado il cateterismo si rende necessario: una volta per tre giorni di seguito si dovette ricorrere a questo intervento, ma poi la minzione divenne di nuovo spontanea anzi insolitamente facile. La sensibilità nel cateterismo risulta normale. Lo svotamento del retto avviene solo per clistere e con grande difficoltà.

La *stazione eretta* è assolutamente impossibile: pur con l'assistenza di due persone l'ammalata non giunge a porre una gamba davanti all'altra per tentare il passo. Non si può argomentar nulla sul segno di Romberg, nè scorgere se esista tendenza a cadere in una determinata direzione.

La *favella* è chiara ma molto lenta, cadenzata e monotona, in qualche momento scandente: ciò tanto nel conversare quanto nella lettura. Non c'è riso, nè pianto spasmodico: la scrittura gravemente ostacolata dal tremore delle mani è presso chè indecifrabile. La *psiche* è dolce e serena pur nella perfetta consapevolezza dell'importanza della malattia. L'intelligenza pronta, precisa la valutazione dei fatti. Nessuna tendenza a esagerare. Memoria e affettività normali.

L'*esame elettrico* dimostrò una ipoeccitabilità faradica tenue nel viso e negli arti superiori, notevole negli arti inferiori. Non esiste reazione degenerativa, non reazione miastenica.

L'*esame radiografico del cranio* è negativo.

La siero-reazione di Wassermann è negativa. Il liquido cefalo-rachideo è limpidissimo, incolore: albumina e globulina non aumentate; da 2 a 3 linfociti per mmc. si contano con la camera di Fuchs e Rosenthal. La prova di Wassermann è anche qui negativa, pur impiegando nella reazione un cmc. di liquido con il minimo di complemento consentito.

Normale il sangue per tenore d'emoglobina e morfologia: urine parimenti normali.

Tale lo stato obiettivo dell'inferma che sono venuto dimostrandovi. Voglio aggiungere che durante la nostra osservazione di quattro settimane in Clinica, fu sensibilmente mutevole per grado ma non per qualità il comportamento sia delle funzioni di moto (strabismo, nistagmo, deficienza del settimo, paresi degli arti, tremore, continenza delle urine) sia dell'attività riflessa, sia della sensibilità: ma mi soffermerò su questo nella discussione. Subiettivamente la P. ha denunciato in parecchi giorni dolori anche intensi associati con parestesie varie lungo gli arti, specie quelli inferiori: rari accenni a cefalea e rachialgia. Non mai disordini del ritmo circolatorio e respiratorio. Funzioni della vita vegetativa buone, temperatura normale.



\* \* \*

I segni obiettivi che abbiamo insieme raccolti hanno una singolare chiarezza, direi quasi una evidenza diagnostica, così che io penso che da molti di Voi già sia stata riconosciuta la malattia. Ma nessuna diagnosi diretta è consentita: è un dovere logico in ogni caso il prendere in considerazione le forme morbose che hanno somiglianze o analogie con il caso in esame, è un obbligo didattico il non pretermettere mai questa regola.

In una malata come la nostra, certe condizioni predisponenti o determinanti di neurosi si possono sempre ammettere, e qualche indice di abito neurotico Voi potrete effettivamente supporre alla stregua di qualche deliquio e di una facile emotività negli anni prossimi alla pubertà: sarebbe dunque una grave mancanza di rigore clinico il non prendere in esame l'*isterismo*.

Questa neurosi, infinitamente varia nelle sue manifestazioni, è capace di riprodurre un gran numero di quadri morbosi: ciò vale per ogni apparato o sistema, ma specialmente per il sistema nervoso. L'*isterismo* può dare una grande varietà di paresi o di paralisi degli arti e del tronco, così come — benchè con minor facilità ed estensione — dei nervi cranici, paresi o paralisi tanto flaccide quanto spastiche; può dare tremori, convulsioni, spasmi, contratture, incapacità della stazione eretta (*astasia*) e della deambulazione (*abasia*)..... insomma una vastissima serie di fatti di lesa innervazione motoria.

Lo stesso dicasi dell'attività riflessa, e sopra tutto della sensibilità, la quale può offrire una gamma presso che infinita di alterazioni sia in difetto, sia in eccesso: alterazioni che hanno il carattere dominante di localizzarsi in determinate zone, le quali con molto rappresentativo termine si denominano *stigmati*: fra queste le più ovvie di rilievo sono l'*iperestesia* mammarica ed ovarica. Le sensibilità sensoriali non sono risparmiate, che anzi uno dei caratteri più frequenti è il restringimento concentrico del campo visivo associato per lo più con *discromatopsia*, senza alcun reperto del fondo oculare.

Con queste alterazioni del sistema nervoso somatico decorrono e si aggravano disordini della psiche, anch'essi svariatisimi come tutto quanto fa parte di questa proteiforme neurosi che assai più conformemente al vero è da chiamarsi *neuropsicosi*. La tendenza all'esagerazione, alla simulazione e alla menzogna, l'incoerenza, la contraddizione, l'*atassia* e la volubilità delle manifestazioni affettive, la passionalità e la teatralità di certi episodi accessuali nei quali insieme con crisi motorie si intrecciano crisi d'ordine psicopatico che rappresentano esasperazioni o risvegli di determinati temi emozionali..... tutto questo interviene come elemento costitutivo della psiche isterica.

Nella nostra P. l'esclusione di questa neurosi è assai facile. Il campo visivo non è ristretto, la visione dei colori perfetta, le assai tenui alterazioni della sensibilità non riproducono alcuno dei tipi noti, cioè l'anestesia d'una metà del corpo ovvero di determinati segmenti con distribuzione per così dire geometrica, ovvero di isole irregolarmente distribuite: manca poi il così caratteristico aggroviglio di zone d'anestesia con zone d'*iperestesia*. La psiche è coerente e disciplinata: normalissimo l'apprezzamento dei fatti, tanto che — per citarVi un



particolare — questa nostra malata pensa di rinunciare al suo fidanzato in considerazione del proprio stato morboso. D'altra parte l'isterismo non Vi potrebbe dar conto di altri fenomeni importantissimi. Così è del nistagmo che in questo caso vedete manifestissimo in tutte e tre le sue modalità: cioè orizzontale, verticale e rotatorio, rare le due ultime a osservarsi. È questo un segno di un determinismo piuttosto ampio: può essere in relazione con malattie del bulbo oculare e con malattie dell'orecchio sia della cassa del timpano sia del labirinto; può esser provocato in condizioni fisiologiche mediante diversi procedimenti come bruschi movimenti di rotazione del soggetto, corrente elettrica, iniezione d'acqua fredda o calda nel condotto uditivo esterno (prove di Baranyi); può sussistere anche congenitamente non che in certe contingenze professionali, come nei minatori; il più di frequente è in relazione con malattie organiche dei centri nervosi rimanendo dubbia la sede che fu a [volta a volta ricercata nel midollo allungato, nel ponte, nei tubercoli quadrigemini, nel cervelletto, nei talami ottici; infine esso può essere attribuito a lesioni nucleari o periferiche dei nervi motori dell'occhio, e probabilmente trova la sua spiegazione anche in una diminuzione del tono dei muscoli motori del bulbo oculare. Nell'isterismo non ci si imbatte in questo segno: e qualora anche una riserva Voi voleste genericamente imporVi, si è certo che nel grado con cui si rileva esso è del tutto estraneo a questa neurosi. Altro fenomeno che Vi allontana dall'isterismo è il clono del piede. Questo segno non è da raccogliersi senza una buona critica delle sue modalità: ma un esatto riconoscimento delle qualità distintive del « vero » clono del piede ha incontrastabile valore per decidere nel senso di una lesione organica del sistema nervoso centrale.

Ho detto ed accentuato la parola vero perchè si danno casi di neurosi in cui può aversi un pseudo-clono. Ma la maggior frequenza delle oscillazioni, la irregolarità nell'altezza e la non perfetta ritmicità di queste, il non completo rilasciamento dei muscoli della sura, sono caratteri che disvelano il falso clono e proteggono dall'errore quelli che ben esaminano. Nel caso nostro il clono del piede ha i suoi caratteri genuini, e quindi il suo valore diagnostico. V'ha infine un capitalissimo segno per eliminare l'isterismo e si è il fenomeno di Babinski. Tale fenomeno Vi è troppo familiare perchè sia necessario ch'io insista a lungo su di esso. Voi conoscete che, prescindendo dai primissimi anni di vita — cioè fino ai tre anni circa — dove esso è positivo per un ancora incompleto sviluppo delle vie piramidali, il fenomeno delle dita del piede indica con sicurezza una lesione delle vie di conduzione or ora nominate. Dalla sua scoperta (1896) questo segno, sottoposto ad infinite riprove di tutti i neurologi, ha conquistato un valore inestimabile per affermare una alterazione organica del sistema nervoso ed escludere le forme neurotiche. Per tutto quanto Vi ho esposto noi siamo in grado di escludere con sicurezza l'isterismo e di affermare nella nostra malata l'esistenza di un processo morboso anatomico dell'asse cerebro-spinale.

La molteplicità dei segni obbiettivi indica che il patimento è vasto. L'innervazione motoria è quasi tutta lesa, sia quella cranica, sia quella spinale, la sensibilità presenta anch'essa alterazioni per quanto non gravi; vi hanno inoltre



fatti d'un carattere peculiare cioè tremore degli arti, nistagmo, parola lenta, cadenzata e monotona.

Evidentemente una lesione di focolaio non Vi può dar conto di tutti questi fatti, perchè nessuna zona dell'encefalo e del midollo concentra in sè tutte le funzioni che qui sono colpite: nè miglior spiegazione trovereste in una degenerazione sistematica delle vie di conduzione. Dovete ammettere l'esistenza di alterazioni in sedi plurime dell'asse cerebro-spinale. Di che natura?

Un processo morboso che vien ovvio alla mente è la *sifilide*, malattia che s'insedia nei centri nervosi con diverse modalità anatomo-patologiche. Lasciando da parte la tabe e la demenza paralitica, che pur in stretta anzi necessaria connessione con l'infezione da *spirochaeta pallida* hanno un quadro anatomico e clinico tutt'affatto particolare del quale non può manifestamente esser questione nel caso nostro, la lue attacca i centri nervosi ora come sifiloma solitario che nell'encefalo specialmente dà le manifestazioni di un tumore, ora come flogosi più o meno diffusa subacuta o cronica delle meningi cerebrali o spinali con formazione di essudati ed infiltrati sclero-gommosi, ora infine come lesione dei vasi che porta al restringimento progressivo del lume vasale e conseguentemente alla trombosi e al rammollimento. Processi infiammatori sclero-gommosi e processi endoarteritici si associano assai di frequente e producono i più svariati e complessi sintomi da parte delle meningi, sia della base e della volta cranica sia di quelle spinali, e da parte della sostanza nervosa bianca o grigia. La grandissima frequenza e la complessità delle malattie sifilitiche del sistema nervoso, fanno sì che in neurologia la sifilide costituisca una diagnosi differenziale di necessità essenziale nella valutazione di quasi tutte le malattie nervose organiche: ciò specialmente quando si tratti di individui giovani e quando sia l'encefalo sia il midollo compartecipino alla fenomenologia. Nel caso nostro l'eliminazione della sifilide nervosa non è difficile. Prescindiamo naturalmente dall'anamnesi che nei sifilitici è sì spesso mendace o reticente, e può non di rado essere muta come ci ammonisce la ormai infinita e quasi quotidiana conoscenza della sifilide ignorata.

La nostra ragazza non ha alcuno dei segni comuni dell'infezione celtica, poichè indenni sono l'apparato ganglionare linfatico, la cute e le mucose, le ossa: e, venendo al quadro nervoso, non accusa se non eccezionalmente una lieve cefalea e nel passato non la ebbe che per un periodo di qualche giorno durante la pur lunghissima malattia, nè accusa altri dolori se non scarsi e saltuari, non ha alterazioni del fondo oculare; tutto ciò veramente mal si comprenderebbe in una così vasta e complessa sintomatologia nervosa se la lue ne fosse la causa. Inoltre la reazione di Wassermann è negativa nel siero di sangue così come nel liquido cefalo-rachideo, il quale si presenta inoltre normale sotto ogni riguardo sia chimico sia citologico: esso è limpido ed incolore, non palesa alcun aumento di albume nè dà la prova di Nonne-Appelt, non presenta linfocitosi, cioè quel segno prezioso che già parecchi anni prima che la pratica medica si arricchisse dei nuovi metodi sierologici aveva così utilmente concorso a disvelare le malattie sifilitiche del sistema nervoso.

A questo punto della nostra discussione ogni altro lavoro diagnostico



differenziale sarebbe superfluo. Dobbiamo senz'altro considerare la forma morbosa che ci dà spiegazione facile e sicura di tutti i sintomi attuali e del decorso della malattia da cui è affetta la nostra ammalata: la *sclerosi multipla o disseminata* dell'encefalo e del midollo spinale. La necessità logica che noi riconoscemmo poc'anzi, cioè quella di dover ammettere nel caso in esame l'esistenza di lesioni anatomiche plurime, è pienamente soddisfatta dalla sclerosi disseminata, poichè innumeri e diffusi in tutto il sistema nervoso possono essere i focolai di sclerosi che costituiscono il carattere anatomo-patologico distintivo della malattia. Data la molteplicità dei focolai e le diverse sedi che vengono ad essere in causa, in quanto la sclerosi è atta a colpire midollo (con preferenza), bulbo, ponte, cervelletto, cervello, così come i tratti ed i nervi ottici, le radici spinali ed anche i nervi periferici, si comprende di leggieri come proteiformi e disparati quadri sintomatologici possono scaturirne. Con questa variabilità di sintomi è naturalmente connessa una grande difficoltà diagnostica: con ragione fu scritto da molti non esservi quasi nessuna malattia del sistema nervoso che non possa occasionalmente essere simulata dalla sclerosi multiplice del sistema nervoso. Se questa è una verità indiscutibile, è non di meno vero che nella maggioranza dei casi progrediti sussistono determinati fenomeni squisitamente caratteristici. Così la triade di Charcot rappresenta un insieme di segni fornito di valore patognomónico; e Voi ben conoscete questa classica triade, cioè: nistagmo, tremore intenzionale, parola scandente. Nella nostra malata il nistagmo è di una singolarissima evidenza: non così è, nel momento attuale, del tremore e della parola scandente, segni che per quanto ben sicuri e netti non raggiungono ora la maggiore espressione. Io posso però assicurarVi che quando alcune settimane addietro vidi in consulto la ragazza nella sua città, sia il tremore intenzionale sia la parola scandente attingevano un grado assai spiccato: il loro consecutivo attenuarsi pur con l'aggravarsi di altri sintomi è un evento che non può far meraviglia a chi ben conosca la sclerosi disseminata, la quale ha un decorso assai fluttuante e spesso intermittente o remittente, non solo per la totalità del quadro sintomatologico, ma anche per uno o più sintomi che di quello fanno parte costitutiva. Ciò forma anzi uno dei migliori criteri diagnostici. Oltre la triade di Charcot, argomenti dimostrativi della sclerosi disseminata possiamo desumere dalle lesioni di innervazione motoria, dal comportamento dell'attività riflessa e da quello della sensibilità. Già accennai quanto estese fossero le lesioni motorie. La malata è gravemente paraparetica, la motilità del tronco è quasi abolita, l'energia muscolare degli arti superiori scarsa, deficiente è l'azione di entrambi i facciali in ambedue i rami, lesa la funzione di alcuni muscoli oculari, debole quella dell'elevatore della palpebra, i movimenti di masticazione sono pigri, la lingua talvolta devia. Ma un altro fatto notevole dimostra l'esame delle funzioni motorie, e si è la grande facilità con cui l'energia muscolare superstite si esaurisce: un determinato atto che può essere eseguito con una tal qual facilità da principio, diviene impossibile dopo alcune poche ripetizioni. Evidentemente rientrano nello stesso ordine causale le cospicue oscillazioni giornaliere nell'energia motoria, rispettivamente dei fenomeni di paresi. La facile esauribilità è un fenomeno di non trascurabile impor-



tanza nella diagnosi della sclerosi disseminata. Esso è di sovente il primo segno delle manifestazioni, e io richiamo alla vostra mente come nell'anamnesi la ragazza racconti con chiarezza che il primo fatto da cui venne risvegliata la sua attenzione fu un'abnorme facilità a stancarsi nel cammino. Tale esauribilità muscolare è non solo un sintomo precoce, ma talvolta così preminente e pertinace da presentarsi al clinico la necessità di una diagnosi differenziale con la myasthenia gravis di Erb-Goldflam, malattia di cui sarebbe qui ozioso imprendere la discussione per l'abbondanza dei fenomeni che ce ne allontanano. Accanto alle oscillazioni dell'innervazione motoria generale, mi piace di insistere un momento sulle oscillazioni del disordine vescicale. Esiste nella paziente da tempo una notevole difficoltà nella minzione: tale difficoltà, che ha il carattere dell'ipertonìa sfinterica, cioè la continenza, ha offerto varianti di rilievo, poichè mentre di solito esisteva solo ritardo del getto, si dovette di tratto in tratto ricorrere al cateterismo, e una volta per tre giorni di seguito, dopo i quali lo svotamento della vescica ridivenne spontaneo. Ci imbattiamo anche qui nella vicenda che domina la sintomatologia della sclerosi disseminata, cioè il fluttuamento, l'intermittenza o la remittenza dei sintomi.

Riguardo all'attività riflessa, il nostro caso riproduce la regola nell'esaltazione del riflesso patellare e dell'achilleo, così come nel fenomeno di Babinski e nel clono del piede: manca invece il clono della rotula che spesso s'accompagna a quest'ultimo. La esaltazione dei riflessi tendinei degli arti inferiori è un evento frequentissimo nella malattia, meno frequente è l'esagerazione dei riflessi tendinei e periostei degli arti superiori, che nel caso nostro non escono dal comportamento normale. Perfettamente consona alla regola è la mancanza del riflesso addominale inferiore: il superiore è ancora presente ma debolissimo e assai esauribile.

La mancanza dei riflessi addominali è quasi costante nella sclerosi disseminata ed è un segno precursore, come venne posto in evidenza da Strümpell. Marburg dice d'essersi risoluto per la diagnosi in casi in cui oltre la mancanza dei riflessi addominali non esisteva che la neurite retrobulbare. Gli altri riflessi cutanei — cito il plantare superficiale — ed i mucosi sono deboli e facili ad estinguersi: anche le pupille sono piuttosto pigre e rapidamente si esauriscono. Si riproduce pertanto per i riflessi superficiali e per l'iride il fenomeno della pronta esauribilità che abbiamo incontrato esaminando le funzioni motorie volontarie.

La sensibilità, nell'indagine obiettiva, si dimostra lesa solo leggermente, ma in modo assai consono alla diagnosi di sclerosi molteplice. Tale consonanza si rispecchia in tre caratteri fondamentali e cioè: la localizzazione nelle parti distali, messa in rilievo da Gerhardt (Voi ricorderete che trovammo affette le mani, i piedi, la superficie antero-esterna delle sure), il fluttuare delle manifestazioni, la facile stanchezza nella percezione degli stimoli. La variabilità e l'esauribilità spiccano nelle funzioni sensitive come in quelle motorie e riflesse. Venendo all'accenno di dissociazione delle sensibilità che abbiamo osservato nel caso nostro, cioè lieve ipoestesia tattile e dolorifica con perfetta conservazione della sensibilità termica, ci troviamo davanti un evento già ben noto per i ri-



lievi di parecchi Autori: lo stesso dicasi della diminuita sensibilità barica stereognostica e muscolare (senso di posizione degli arti). Quanto al dominio subiettivo, la malata denunciò ripetutamente parestesie svariate a carico degli arti, specie degli inferiori, talora pure fieri dolori di carattere neuralgico: anche la cefalea e la rachialgia, senza alcun indizio di rigidità nucale, hanno fatto, benchè fugacemente la loro comparsa. Tutti questi disordini della sensibilità subiettiva sono comuni nella sclerosi molteplice, e probabilmente non mancano mai. Fenomeno subiettivo importante di cui manca ogni traccia anamnesticca ed attuale è la vertigine che ricorre assai di frequente e precocemente nel più dei casi (Charcot, 75 per cento) e trova forse la sua spiegazione migliore in una alterazione della branca vestibolare dell'acustico e delle vie e centri dipendenti anzichè di altre vie e centri del neurasse, perchè la vertigine fu registrata assai spesso nelle forme bulbari della sclerosi molteplice. Le sensibilità sensoriali sono tutte integre. In ciò il caso non si distacca dalla regola per quanto riflette il gusto, l'olfatto e anche l'acuità auditiva: perchè le alterazioni dei due primi sensi specifici sono rarissime e piuttosto rare quelle dell'udito, cioè della branca cocleare dell'acustico la cui funzione si conserva per lo più indenne contrariamente a quanto si può presumere per la branca vestibolare. Invece il caso nostro esce alquanto dall'ordinario per rispetto all'integrità della vista. Questa in un po' più della metà dei casi, specialmente se come il nostro progrediti, si dimostra offesa: secondo Marburg in nessun'altra malattia nervosa organica, ad eccezione forse del tumore cerebrale, sono così frequenti i disordini visivi. È caratteristico, sempre secondo Marburg, che talora a malgrado di una vista normale, l'indagine oftalmoscopica fa rilevare le alterazioni del fondo che furono a volta a volta reperibili nella sclerosi disseminata, vale a dire: totale o parziale atrofia e specialmente atrofia delle metà temperali delle papille. L'integrità del visus e la normalità del fondo oculare rappresentano il più importante dei segni clinici della malattia che fanno difetto nel caso presente, così squisitamente tipico per i moltissimi altri fatti che Vi sono venuto illustrando. Anche altri fenomeni che sono più o meno frequenti nella sclerosi disseminata, compaiono qui solo scarsamente o non compaiono affatto. Mi soffermo anzi tutto un momento sulla coordinazione dei movimenti. L'atassia costituisce uno dei segni più comuni e precoci: solitamente essa è lieve negli arti superiori, assai spiccata invece negli arti inferiori ove associandosi con i fatti di ipertonìa o spasmo dà il quadro della paraparesi atassico-spastica così noto nella sclerosi disseminata.

La malata nostra dimostra a carico degli arti superiori una atassia molto lieve, ed in ciò si comporta in modo conforme alla regola: quanto agli arti inferiori, data la grave paresi che li colpisce, ogni indagine rimane interdetta, ma non possiamo omettere di ricordare come la paziente non meno di sei anni or sono quando cominciò a frequentare le scuole normali non potesse durante gli esercizi ginnastici regolare i suoi passi sull'asta di equilibrio, il che deve logicamente interpretarsi come indice di atassia.

Una assai interessante serie di fenomeni di cui non troviamo quasi traccia qui, si è quella dei disordini generali di sede encefalica o, se meglio piace, cere-



brale. Possiamo dire che di questi solo la cefalea si rintraccia nell'anamnesi e fa capolino nello stato attuale. Trattasi di una cefalea priva di una qualsiasi fisionomia, non accompagnata da vomito nè da alcun fatto sospetto di irritazione meningeale, come è la regola.

Il riso ed il pianto spasmodico o coatto, fenomeni che isolati od associati compaiono come una eventualità non molto rara (Müller trovò il riso spasmodico nel 40 per cento dei casi, più raro è il pianto spasmodico) mancano assolutamente. Pure del tutto assenti sono gli accessi apoplettiformi ed epilettiformi, che per altro si riscontrano soltanto in un esiguo per cento dei casi. Più importante da mettere in rilievo si è la mancanza di disordini psichici. Questi rappresentano tutt'altro che una contingenza rara: secondo alcuni non fanno quasi mai difetto. L'evento più comune è una diminuzione dell'intelligenza associata con frequenti e repentini mutamenti di umore, ovvero con una immanente euforia: vennero segnalati stati demenziali più o meno gravi e più o meno somiglianti con determinati quadri psichiatricamente definiti, come ad esempio la demenza precoce.

Di un interesse particolare sono le manifestazioni isteriformi che sembrano essere molto frequenti e, quel che ancor più importa, molto proprie dei periodi iniziali della malattia, quando cioè la scarsità dei fenomeni obiettivi da parte del sistema nervoso somatico può determinare errori diagnostici assai nocivi non solo alla riputazione del medico ma anche alla sorte del malato, perchè il regime curativo generale e la disciplina psicoterapica che si convengono alle persone isteriche non sono di certo quanto si addice per una grave affezione nervosa organica.

Sopra un altro gruppo di fatti che mancano nella nostra malata, cioè i disordini vasomotori secretivi e trofici, non mi soffermo in quanto costituiscono rarità e la loro importanza nei riguardi della diagnosi è molto scarsa.

Se ora, distogliendoci da questo ormai non più breve commento dei sintomi, ci rivolgiamo a considerare il decorso della malattia quale emerge dall'anamnesi, possiamo agevolmente rintracciare le peculiarità che contraddistinguono la sclerosi disseminata. L'esordio fu insidioso, non accompagnato da fenomeni subiettivi.

Il primo avviso che qualcosa di anormale s'era ordito fu dato quasi casualmente alla malata sei anni or sono quando ella nelle scuole, dovendo attendere alla ginnastica, s'avvide ad un tempo di esaurirsi prestissimo e di non poter regolare i propri passi negli esercizi d'equilibrio. Da quel primo avviso il processo morboso procede assai lentamente, per tappe distanziate anche a lungo l'una dall'altra.

Ben due anni decorrono prima che un episodio molto significativo si inquadri nella vaga esauribilità muscolare che esisteva precedentemente: fu una vera e propria paraparesi che insorse dopo una passeggiata, obbligando poscia la paziente a trascinarsi i piedi per sei giorni, dopo i quali il fatto si dileguò lasciando solo la vaga debolezza già prima d'allora abituale. Un altro anno decorre senza rilievo, e soltanto dopo questo tempo un altro episodio molto espressivo fa la sua comparsa, cioè le manifestazioni di disartria che, repenti-



namente sorte nel corso di una lezione di tirocinio, inceppano per parecchi giorni la parola, dileguandosi poscia del tutto. Quasi due anni trascorrono ancora senza fenomeni nuovi tanto che la signorina può darsi al suo esercizio professionale di maestra: e solo nel giugno 1918, non meno di cinque anni dopo la prima avvisaglia, la malattia prende un andamento rapido e tumultuoso. Compagno da quest'epoca i segni maggiormente rivelatori: diplopia intermittente, tremore intenzionale, parola scandente, disordini saltuari dello sfintere vescicale, parestesie varie, tutto ciò accompagnato da un rapido peggioramento della energia motoria degli arti inferiori.

Dall'estate 1918 il quadro è completo: tutti i sintomi che ci è dato di raccogliere ora, si eran già dichiarati da quel tempo.

Quanto ci fa apprendere in seguito l'anamnesi è l'ondeggiare di intensità, la remittenza e l'intermittenza dei sintomi costitutivi del quadro morboso, comportamento questo oltremodo caratteristico della sclerosi disseminata, come già ripetutamente Vi ho detto. Così la diplopia, comparsa d'improvviso nel giugno 1918, dopo un mese si dissipa completamente, ma poi ritorna nell'ottobre e dopo più settimane si dilegua di nuovo per ricomparire in seguito solo di tratto in tratto fugacemente. Del pari il tremore intenzionale e la parola scandente dopo aver raggiunto un grado assai pronunziato nel dicembre scorso — come io stesso potei notare — s'attenuano di molto: del pari un'assoluta incapacità di pronunziare alcune lettere sfuma d'improvviso dopo aver durato parecchi giorni. Taccio, per non dilungarmi inutilmente, le cospicue alternative nella debolezza motoria degli arti inferiori che traspaiono dall'anamnesi, alternative per le quali la paziente dal giugno 1918 in poi fu ora incapace di muoversi ora così rinfrancata da poter attendere, benchè con molto stento, alla propria scuola.

Io posso dunque concludere la discussione diagnostica ripetendo quanto Vi annunziai da principio, e cioè che noi ci troviamo davanti un caso tipico, così per il decorso desunto dall'anamnesi come per le condizioni obiettive e l'andamento attuale; e se io mi indugiai nella disamina dei sintomi fu solo perchè Voi poteste maggiormente imprimerli nella mente ed apprezzarne il valore diagnostico.

\*\*\*

Ma non stimo esaurito il mio compito con l'avere stabilita ed illustrata la diagnosi: io devo ancora intrattenerVi alquanto della patogenesi del processo per darVi conto sia del modo di prodursi dei sintomi sia del decorso, e devo infine procedere alla ricerca delle cause che hanno nel caso nostro determinato la malattia.

La *patogenesi della sclerosi disseminata* non è ancora un problema risoluto. Si conoscono bene alcune alterazioni anatomiche, ma sull'intima essenza e sull'origine di esse non è ancor fatta completa luce. Un reperto anatomico è ben sicuro: i focolai di sclerosi che possono di caso in caso essere svariatiissimi per numero, estensione e sede — dimostrando solo qualche predilezione per alcune zone del neurasse come i cordoni posteriori, le regioni periferiche del midollo e



del cervelletto, le pareti dei ventricoli cerebrali, il corpo calloso — non danno mai origine a degenerazioni secondarie nè ascendenti, nè discendenti: solo nella immediata prossimità di essi, per brevissimo tratto, qualche cenno di degenerazione secondaria fu da taluno osservato. La mancanza di degenerazione da parte delle fibre nervose trova la sua spiegazione nel fatto, messo in evidenza da Charcot e di poi sempre confermato, che *nei focolai di sclerosi i cilindrassi rimangono superstiti*. Mentre la guaina mielinica va incontro ad un processo distruttivo che la rende più o meno profondamente discontinua e può farla anche completamente sparire, il cilindrasse si conserva intatto, palesando al più un certo grado di rigonfiamento o di dissociazione fibrillare. Accanto a questo reperto fondamentale ed immanente, un altro se ne ha del pari costante: la proliferazione delle cellule e delle fibre della neuroglia, a cui è dovuta la sclerosi. Oltre la distruzione delle guaine mieliniche e l'iperplasia neuroglia, nei focolai di sclerosi si sogliono rilevare fenomeni d'ordine sicuramente flogistico e cioè: da un lato afflusso variabile per intensità di elementi fagocitari, afflusso che sembra accompagnare e uniformarsi con le vicende della distruzione delle guaine mieliniche, da un altro lato infiltrati perivascolari formati in gran parte di linfociti ed in piccola parte di leucociti, a cui si aggiungono elementi rotondi di carattere indeterminato e, nei casi floridi, plasmazzellen. I vasi risultano di sovente inspessiti nelle loro pareti, e questo sarebbe secondo alcuni un fatto primordiale, secondo altri invece un evento non costante e ad ogni modo un risultato tardivo o terminale nella evoluzione dei focolai di sclerosi.

Le cellule nervose, al pari dei cilindrassi, offrono una grande resistenza al processo distruttivo che avviene nelle isole di sclerosi: è dubbio se esse almeno in generale patiscano alterazioni, che ad ogni buon conto sono scarse e tardive nel corso evolutivo del processo. Queste, in grandi tratti, le alterazioni anatomiche: ma quale ne è la genesi? Attenendomi ai punti più salienti mi basta ricordarvi che le diverse vedute patogenetiche si possono coordinare intorno a due concezioni fondamentali. L'una, la più diffusa forse, ammette che la malattia è di *origine esogena* e determinata da agenti tossici ed infettivi, i quali attaccano il sistema nervoso in modo diverso a seconda dei vari Autori: o sono colpite in primo tempo le guaine mieliniche che degenerano avendosi poi in secondo tempo una proliferazione riparatoria della glia, o sono in primo tempo stimolati gli elementi interstiziali — neuroglia — che proliferano determinando in secondo tempo le alterazioni delle guaine mieliniche, o sono in primo tempo offesi i vasi e solo conseguentemente gli elementi nervosi. L'altra concezione, diametralmente opposta, avanzata da Strümpell ammette che la malattia sia di *origine endogena*, cioè dovuta a condizioni ingenite nel tessuto nervoso e più propriamente nella glia che prolifera per un processo di gliomatosi, simile a quello che entra in giuoco nei neuromi e nei neuro-fibromi multipli, determinando solo secondariamente il patimento delle guaine mieliniche: alla stregua di questo modo di vedere le cause esogene intervengono soltanto come elemento adiuvante o provocatore. Entrambe le vedute hanno consensi di neurologi illustri, ed esorbita dal confine di una lezione clinica discuterne a fondo: a me basta di averne accennato. Comunque possa esser la definitiva interpretazione patogenetica, è



certo che i reperti anatomo-patologici valgono a dare spiegazione dei sintomi e del decorso della sclerosi disseminata.

Per la *fisio-patologia della malattia* ciò che ha un'importanza dominante è la esistenza, in seno ai focolai di sclerosi, di cilindrassi nudi o per lo meno forniti di guaine mieliniche frammentate ed in larghi tratti discontinue: da ciò consegue che il *neurone non più isolato* nel filo conduttore dell'energia nervosa perde la propria individualità fisiologica, pur conservando sostanzialmente la condizione necessaria per la funzione, cioè la continuità anatomica della via di trasmissione. L'importanza di questo non poteva sfuggire alla mente acuta di Charcot, il quale spiegava il più caratteristico dei segni della sclerosi disseminata, il tremore intenzionale, ammettendo che i cilindrassi denudati di rivestimento mielinico offrissero nei differenti punti del loro decorso una variabile resistenza al passaggio dell'impulso motorio: in guisa che detto impulso, disturbato nella sua conduzione verso la periferia per un variabile ritardo a livello dei diversi focolai, sarebbe pervenuto ai muscoli in modo irregolare, dando luogo a contrazioni irregolari.

Io penso che la maggior parte dei sintomi motori della sclerosi molteplice trovi la sua spiegazione nella peculiarità anatomo-patologica di cui ci stiamo occupando. Un profondo ed essenziale disordine della funzione nervosa consegue necessariamente alla scomparsa delle guaine mieliniche dei cilindrassi. La fisiologia ci insegna come le leggi che governano la funzione dei nervi senza mielina differiscano da quelle che valgono per i nervi provvisti di mielina e cioè:

1°) I nervi senza mielina rispondono meglio agli stimoli di lunga durata (corrente galvanica) che alle brevi scosse d'induzione: essi rispetto alle fibre mieliniche si comportano come i muscoli lisci rispetto agli striati;

2°) La velocità di trasmissione dell'eccitamento (stimolo) è molto minore nelle fibre amieliniche, anche se unite a muscoli striati.

Questi due canoni fisiologici, che valgono per le fibre amieliniche, possono forse applicarsi alle mieliniche quando queste vengano ad essere private del loro normale rivestimento mielinico per effetto di un processo patologico? Io penso che sia consentito ammetterlo: a mio modo di vedere nella sclerosi disseminata, per l'alterazione dominante nelle guaine mieliniche, le fibre nervose mutano le loro proprietà diventando meno atte a ricevere gli stimoli (ipoeccitabilità) e a trasmetterli (lentezza nella trasmissione): l'impulso incontra in esse un'*abnorme resistenza*.

Ma v'ha un terzo punto di cardinale importanza ed è il seguente:

3°) Per la perdita della mielina è *annullata la legge fondamentale della trasmissione isolata* degli stimoli in quanto, per effetto dei contatti anormali che si sono stabiliti tra conduttori diversi sprovvisti del rispettivo involucro coibente, accade *dispersione degli stimoli*.

Premessi questi concetti vediamo l'applicazione. L'impulso volontario destinato a un particolare movimento, per esempio della mano, al suo giungere nelle varie zone di sclerosi trova nei cilindrassi un triplice ostacolo: la *ipoeccitabilità*, la *lentezza di trasmissione*, il *difetto di isolamento* per il quale esso si disperde in altre vie che non sono deputate a quel particolare movimento della mano; ne consegue che quell'impulso, di fronte allo scopo a cui era destinato,



scapita nella sua intensità e velocità, e diviene inoltre meno efficace per il suo diffondersi a vie nervose le quali presiedono a gruppi muscolari diversi da quelli che in maniera esclusiva avrebbero dovuto ricevere l'eccitamento. E così il movimento voluto rimane ostacolato per una parte dal ricevere i muscoli direttamente chiamati una minor stimolazione volitiva, per un'altra parte dall'essere disturbato quel delicato meccanismo di dissociazione e quel giusto equilibrio di innervazione tra muscoli agonisti ed antagonisti, che formano le condizioni necessarie alla perfetta esecuzione di un determinato movimento. Alla stregua dei concetti esposti penso che si possa bene spiegare così il tremore intenzionale come il nistagmo, il quale è essenzialmente un peculiare tremore: la spiegazione mi sembra più ovvia di quella che ammette che nella genesi dei due predetti sintomi debba intervenire un'alterazione in determinate sedi del neurasse, sulle quali d'altronde non vi è accordo di opinioni. Di una interpretazione analoga è suscettibile la parola scandente. Al fine che lettere, sillabe e parole siano esattamente pronunziate e la loquela risulti normale per frequenza, altezza di toni, accentuazioni e pause, è necessario tutto un delicatissimo e armonico giuoco dei muscoli delle labbra, della lingua, del palato, del laringe ed inoltre di quelli che soprintendono ai movimenti del respiro. Se si ammette che l'impulso motore pervenga a tale vasto e complesso ordine di muscoli disturbato nel modo come poc'anzi fu detto, il caratteristico disordine della parola scandente riesce ben comprensibile.

Anche degli altri sintomi motori della sclerosi disseminata i concetti fisiopatologici che stiamo esaminando valgono, secondo me, a darci conto. L'esauribilità muscolare, che apre di solito il corteo delle manifestazioni e continua poi per tutto il decorso, può spiegarsi ammettendo che lo stimolo motorio volontario per l'abnorme resistenza (ipoeccitabilità e lentezza di trasmissione) e per la dispersione alle quali va soggetto nell'attraversare i cilindrassi denudati, si esaurisca prontamente, essendo necessario che esso assuma una maggiore intensità al fine di conseguire un dato effetto. Parimenti bene si spiegano le oscillazioni nell'energia muscolare osservabili in singoli esami, anche vicini l'uno all'altro, ammettendo che la resistenza opposta alla trasmissione e la dispersione degli stimoli non siano sempre dello stesso grado, ma che le vie normali di conduzione siano, sotto speciali influenze, or più or meno facilmente permeabili e con maggior o minor preferenza percorse in confronto di quelle vie anormali che risultano dai contatti dovuti alla scomparsa del mezzo isolante, cioè della guaina mielinica. Come influenze favorevoli si possono immaginare, ad esempio, quelle attinenti all'urgenza di un movimento di difesa. Noi rilevammo infatti nell'esaminare la malata come per proteggersi da uno stimolo dolorifico troppo vivo ella abbia talvolta dispiegato una energia muscolare ignorata nelle contingenze ordinarie.

Nei riguardi delle funzioni riflesse e sensitive il concetto della aumentata resistenza e della dispersione nella conduzione applicato agli stimoli riflessi e sensitivi, può valere, a mio avviso, a spiegare le variazioni di intensità e l'esauribilità dei riflessi cutanei e mucosi così come delle percezioni sensitive. Per quanto concerne il comportamento dei riflessi tendinei — solitamente esaltati — e i fatti



spasmodici (ipertonica muscolare, trepidazione spinale, clono del piede e della rotula) così frequenti ad incontrarsi nella sclerosi disseminata, nulla vieta di ammettere che la perdita delle influenze inibitorie cerebrali sul midollo, che rappresenta il momento genetico fondamentale di quei sintomi nervosi, abbia luogo anch'essa per le leggi fisio-patologiche dell'aumento di resistenza e della dispersione nella conduzione, che sono naturalmente concepibili per ogni forma di attività nervosa. Infine, quanto all'atassia, le stesse leggi applicate a quella somma di sensazioni centripete e di impulsi centrifughi che intervengono nel coordinare i movimenti, valgono a fornire una interpretazione soddisfacente.

Dopo averVi così adombrata una interpretazione fisio-patologica dei sintomi, poche parole per delucidare il *decorso clinico della sclerosi disseminata*. Lasciando in disparte ogni questione dottrina sulla patogenesi dei focolai di sclerosi, è certo che si deve riconoscere in essi, almeno nei più giovani, l'esistenza di fenomeni di ordine infiammatorio. Ora, si comprende di leggieri l'importanza di tali fenomeni per spiegare l'andamento clinico della malattia. A seconda della intensità dei fatti flogistici, per propria natura mutevoli, diverse influenze saranno risentite dal tessuto nervoso: una parte importante deve sotto questo riguardo attribuirsi ai vasi che sono spesso circondati da infiltrati. Lo svolgersi di questi fatti dà conto molto agevolmente dell'intermittenza e della remittenza dei sintomi. Le soste e la scomparsa più o meno completa di alcune manifestazioni trovano plausibile ragione nella possibilità che un focolaio volga a guarigione se non completa almeno tale da consentire un adattamento funzionale sufficiente degli elementi nervosi interessati da quel focolaio: ciò, ben inteso, non significa guarigione del processo generale, il quale nella molteplicità sua continuerà ad evolversi nelle altre zone già colpite o si insedierà in nuove zone di tessuto nervoso.

Ed ora ci incombe la disamina delle cause che determinarono l'insorgenza della malattia nel nostro caso. Ciò naturalmente non si può fare senza considerare in generale l'eziologia della sclerosi disseminata. Il compito è tutt'altro che semplice, ma io non posso pretermettere di tratteggiarlo a grandi linee.

Su l'eziologia della *sclerosi disseminata* regna una grande oscurità: di ciò potete agevolmente convincervi consultando i trattati e le monografie. L'eredità diretta è molto controversa e ad ogni modo del tutto eccezionale: l'esempio più noto è quello di Eichhorst in cui la madre e il figlio di otto mesi erano entrambi colpiti dalla malattia confermata al tavolo. Più comunemente, ma non da tutti, è ammessa una eredità neuropatica generica. Strümpell ammette una *disposizione individuale congenita* e più precisamente egli è « inclinato a ritenere la malattia di natura endogena prodotta da una gliosi multipla sviluppatasi su una disposizione congenita abnorme ». I *traumi*, le *gravi emozioni*, la *fatica*, i *raffreddamenti* sono stati a volta a volta tirati in campo: ma ad una critica stringente questi momenti appaiono come atti a determinare un repentino aggravamento dei sintomi anzichè forniti di una vera efficienza causale. Anche le intossicazioni sono state largamente discusse, e specialmente da Oppenheim fu conferita grande importanza ad alcuni *veleni metallici*: ma è in realtà assai dubbio se certi avvelenamenti professionali come quelli da stagno, piombo, mercurio, promuovano



la comparsa d'una vera sclerosi molteplice o solo di forme più o meno somiglianti. Anche all'alcool fu data importanza genetica dell'affezione, ma con ogni verosimiglianza a torto. Analogamente erronea è da ritenersi la influenza causale degli *avvelenamenti da ossido di carbonio*, che possono dare rammollimenti multipli del neurasse con manifestazioni cliniche solo grossolanamente simili a quelle della sclerosi disseminata.

Di un'analisi assai più delicata è l'importanza delle *malattie infettive*, che fu per la prima volta messa innanzi da Marie. Una lunga serie di *malattie acute da infezione* fu ritenuta capace di determinare la comparsa della sclerosi molteplice e cioè: febbre tifoide, morbillo, scarlattina, vaiuolo, pertosse, polmonite, reumatismo articolare, malaria, influenza, colera, ecc. Per qualche caso la successione morbosa è molto stretta e tale da apparire convincente, ma secondo le osservazioni di Strümpell la connessione causale invocata di volta in volta riposa sopra un numero di casi troppo scarso per esser decisivo. Qualche considerazione a parte merita la *sifilide*. Quasi universale consenso esiste nel contestare all'infezione celtica ogni importanza eziologica nella sclerosi disseminata. Solo qualche voce isolata in senso contrario si può raccogliere qua e là: così nel trattato di *malattie nervose* pubblicato sotto la direzione di Tommaso Clifford Allbutt si legge: « Moncorvo... ha tentato di dimostrare l'esistenza di un rapporto eziologico tra la sifilide e la sclerosi disseminata; Michailow e Jacobsohn annoverano essi pure la sifilide tra le cause di questa malattia ». Opinioni così isolate non possono avere molta eco, tanto più che vi sono argomenti per ammettere la possibilità di scambi diagnostici fra lue nervosa e sclerosi molteplice. Così Oppenheim molto opportunamente nel suo limpido trattato di *malattie nervose*, dopo aver recisamente affermato che « la sclerosi molteplice non ha niente che fare con la sifilide » non manca di porre in rilievo, come ad avvertimento contro erronee illazioni eziologiche, che esiste secondo osservazioni di Catola e Spiller-Woods la possibilità « di una malattia di genesi sifilitica analoga alla sclerosi molteplice » ed aggiunge per parte sua: « ... io negli ultimi anni mi sono imbattuto con frequenza sorprendente col quadro morboso della sclerosi molteplice nei sifilitici ». Ma trattasi in realtà soltanto di analogie sintomatologiche che non recano sorpresa se si consideri che la sifilide è capace di colpire il neurasse in forma di focolai disseminati, come fu descritto da Bechterew ed altri.

Un recentissimo ordine di ricerche ha suscitato assai vivo interesse in Germania. Nel 1917 Steiner e Kuhn comunicarono di aver potuto dimostrare forme parassitarie e precisamente *forme spirochetiche* nel sangue di conigli e cavie che erano stati iniettati con sangue e con liquido cerebro-spinale proveniente da malati di sclerosi disseminata. Successivamente gli stessi Autori comunicarono di aver trovato anche nel fegato di parecchi animali iniettati come si disse, numerose spirochete. Nel 1918 Siemerling potè dimostrare con l'ultra-microscopio spirochete viventi nel cervello di un caso di sclerosi disseminata sezionato due ore dopo la morte. Sulla natura delle forme parassitarie spirillari messe in evidenza da Steiner e Kuhn e da Siemerling nulla si sa di preciso, all'infuori che questi microrganismi non sono la *spirocheta pallida* agente della sifilide, perchè il quadro morboso provocato negli animali dai due primi Autori è tutto



affatto particolare ed estraneo alle manifestazioni che la sifilide determina negli animali. L'importanza di queste ricerche sta in ciò che esse tenderebbero a dimostrare che la sclerosi disseminata è una malattia iniettiva, una *spirillosi*, trasmissibile agli animali: qualora questi reperti venissero confermati in tutti o almeno in un gran numero di casi, sarebbe risolta la oscura e complessa eziologia della malattia.

Ritornando ora alla nostra ammalata io non spenderò che poche parole per ricordarVi come nell'anamnesi non si rintracci alcuna di quelle malattie infettive che furono ritenute capaci di cagionare la sclerosi disseminata. I soli accidenti morbosi importanti di cui troviamo notizia sono: una ustione subita nella prima infanzia, cioè molti anni prima dell'esordio dei sintomi che possiamo far risalire al massimo al diciassettesimo anno, una appendicite ed un'ulcera gastrica. La ustione, che fu certo grave avendo cagionato soluzioni di continuo guarite soltanto dopo sette mesi, rappresenta un processo capace di determinare, sia per distruzione cellulare, sia per complicazioni infettive quasi inevitabili, la produzione e l'assorbimento in circolo di gravi prodotti tossici, la cui nota conseguenza è la nefrite: potrebbe apparire seducente l'attribuire ad essa importanza nella genesi della malattia, ma da una parte si urterebbe contro la difficoltà di una enorme lacuna di tempo, dall'altra non si giungerebbe — per quanto so — a confortare l'ipotesi con niun dato esistente nella letteratura. In riguardo all'attacco d'appendicite è da dire che esso, oltre essere stato con ogni verosimiglianza non grave e non capace di larghe ripercussioni generali d'ordine tossico e infettivo, si manifestò e guarì completamente ben due anni prima di ogni più lieve e remoto indizio della sclerosi disseminata, ond'è che l'ammettere un nesso tra le due malattie mi pare troppo incerto, anzi arbitrario. L'ulcera gastrica infine è per certo fuori di causa, essendo entrata in scena quando l'attuale malattia era già da lungo tempo chiaramente delineata, sì da apparire non erroneo il ritenere che l'affezione nervosa abbia favorito l'origine dell'affezione gastrica.

Pertanto il nostro caso, a mio credere, appartiene alla numerosissima serie di quelli, per verità la gran maggioranza, in cui la più minuta e solerte indagine del medico non disvela alcun momento eziologico importante, vale a dire di quei casi che, secondo l'espressione di Strümpell si originano con ogni apparenza « di per se stessi » e hanno rappresentato fino ad oggi un mistero, lasciando sussistere insoluto il dissidio fra le due dottrine eziologiche antagoniste, cioè l'esogena e l'endogena.

\*\*\*

Ed ora della *prognosi* e della *cura*. La malattia è oltremodo grave, forse incurabile: per questo avete veduto allontanare la paziente dall'aula. Sono possibili lunghi periodi di acquiescenza e di regressione dei sintomi, periodi che secondo alcuni autori giungono talvolta fino a decenni, sì da indurre nel pensiero che la diagnosi fosse stata errata allora che venne posta: ma presto o tardi il processo, la cui caratteristica sta nel succedersi di attacchi più o meno distanziati, si risveglia ed il quadro ricompare di solito peggiorato. Le ampie regres-



sioni dei sintomi sono evenienze, non frequenti per altro, riserbate agli stadi precoci: un quadro classico, già saldamente costituito nei propri elementi formativi, è votato quasi fatalmente al peggioramento progressivo o tutt'al più ad una remora spesso inutilmente penosa. L'esito assai più spesso che ad una pericolosa localizzazione (bulbo) o ad un grave episodio (accesso apoplettiforme) è dovuto a complicazioni.

Nella nostra malata il massimo che possiamo legittimamente riprometterci è una sosta dei fenomeni, perchè da quattro o cinque mesi ella rappresenta un quadro quasi perfetto della malattia, e come V'ho detto testè in questi casi assai poco adito ha la speranza. Ciò per altro non ci dispensa dal tentare quanto sta in noi. Quali saranno le nostre cure? Ve n'ha d'ordine generale come quelle che concernono l'alimentazione, la degenza in letto di persona gravemente offesa nella sua motilità e non indenne nella sua sensibilità, il bisogno di frequenti cateterismi, ecc.: ma ciò che si conviene in tale ordine di cose è troppo chiaro per Voi. Altra cura facile ad intuirsi è il riposo fisico e morale. La grande esauribilità nervosa che s'accompagna alla malattia impone di risparmiare in tutti i modi le energie dei pazienti: e sotto questo riguardo io Vi pongo in guardia anche verso le cure elettriche, sconsigliandoVi recisamente la corrente faradica ed esortandoVi ad essere molto guardinghi pur con la galvanica. Di cure causali non ne esistono, e ciò lo immaginate richiamando alla Vostra mente le incertezze e le oscurità dell'eziologia. Le vie che furono battute rappresentano tentativi, ai quali l'insidia di un fallace successo può essere riserbata dall'andamento intermittente e remittente della malattia. Alla stregua di disparate concezioni terapeutiche furono impiegati svariatisimi medicamenti e cioè: il mercurio che fu usato pur all'infuori di ogni concezione di eziologia luetica, l'argento di cui si trassero in campo tanto i sali inorganici quanto le preparazioni colloidali, impiegate queste ultime o per unzione o per via endovenosa, l'arsenico, la lecitina, la fibrolisina, il nucleinato di soda. Passando ad altro campo Vi dirò che non è stata dimenticata la radioterapia, che si applicò lungo il rachide e sulla nuca: tale mezzo, per quanto so, ebbe scarsissimo successo e seguito. Cito da ultimo che Marie spera che il futuro possa darci una terapia antitossica della sclerosi disseminata, ma è evidente che ciò è intimamente connesso con la soluzione del quesito eziologico.

Di tutte le sostanze medicamentose che Vi ho ricordato io darò la preferenza all'*arsenico*. Tra le numerose azioni farmacologiche di tale corpo, nel caso nostro io faccio fidanza su quella che si esplica sul sistema nervoso. In quale modo venga esercitata tale azione non è chiaro. Non si sa se l'arsenico entri in combinazione chimica con il protoplasma nervoso o se sia in giuoco un'azione catalitica. Per i vecchi preparati arsenicali Binz ammetteva che il tessuto nervoso fresco e vivente, sia fuori sia dentro l'organismo, tramutasse l'acido arsenioso in acido arsenico e viceversa, e che si originassero in tal modo continui processi di ossidazione e riduzione da cui risulterebbe ossigeno nascente, atto a stimolare favorevolmente i processi vitali della sostanza nervosa: ciò, s'intende, per le piccole quantità, perchè le grandi, forse per eccesso di stimolo, cagionano fenomeni di paralisi, di necrobiosi e di distruzione. A parte ogni interpretazione



farmacologica, l'azione dell'arsenico sul sistema nervoso è resa evidente in clinica dalle neuriti che insorgono negli avvelenamenti. Una azione neurotrofa dei vecchi composti officinali è notissima, e sono soprattutto, se non forse esclusivamente, colpiti i nervi spinali. Quanto ai nuovi composti organici con nucleo benzolico è parimenti ben nota l'azione neurotrofa e sono qui per contrapposto colpiti a preferenza i nervi cranici: l'ottico per l'atoxyl, l'acustico per l'arsacerina. Anche per i nuovi preparati antisifilitici Salvarsan e Neosalvarsan, che sono così grande conquista terapeutica, si deve ammettere un'azione neurotrofa pur riconoscendo che la geniale concezione di Ehrlich sulle cosiddette neuro-recidive valga in molti casi a dar conto dell'insorgenza di lesioni a carico dei nervi cranici in seguito alla cura antisifilitica con gli arseno-benzoli.

Attenendomi ai vecchi preparati arsenicali, dei quali conto consigliare l'amministrazione alla nostra malata, ammessa senza riserva la loro azione neurotrofa, si rende subito evidente che la condizione precipua per mantenere tale azione in limiti benefici si è quella di impiegare piccole dosi continuate per lungo tempo e sotto un rigoroso controllo. È opportuno il citarVi che l'uso dei vecchi preparati arsenicali nelle malattie organiche del sistema nervoso è stato largamente sperimentato, nella Clinica per malattie nervose di Halle, per opera di Willige, sotto la direzione di Anton. Fra le svariatissime malattie organiche del sistema nervoso così trattate, Willige ha veduto i migliori risultati nella sclerosi disseminata. Specialmente favorevole fu l'influenza benefica sul cammino: e concomitaneamente l'Autore vide la scomparsa del clono del piede, del clono della rotula, del fenomeno di Babinski, del segno di Romberg. Anche il nistagmo e la parola scandente furono influenzati favorevolmente. Questi buoni risultati non vennero confermati da Oppenheim, ma essi conservano tuttavia una attrattiva seducente.

Nella nostra malata imprenderemo adunque l'amministrazione di liquore arsenicale del Fowler in dosi moderate e per lungo tempo, interrompendo di tratto in tratto la cura come è precetto al fine di evitare un pericoloso accumulo. Noi non potremo riprometterci molto perchè il caso è assai progredito, ma non ci manca del tutto la fiducia di essere così non soltanto inerti spettatori dell'evolversi di questa grave malattia.



## II.

MANICOMIO PROVINCIALE DI ROMA

## Un caso di “tabes dorsalis”, con manifestazioni sifilitiche (gomme) e con reperto della spirochaeta pallida nel tessuto calloso circostante all'ulcera perforante

per il dott. AUGUSTO GIANNELLI, Docente di Neuropatologia e di Psichisatria,  
Direttore del Manicomio.

G... P..., di anni 42 celibe, contrasse una grave blenorragia all'età di 21 anni; a 25 anni ebbe un'ulcera nel solco balano prepuziale, la quale guarì rapidamente senza lasciare traccia. Non ha mai praticato cura antisifilitica: ha fatto uso moderato di vino (circa mezzo litro al giorno); non ha abusato sessualmente. Circa 10 anni fa egli cominciò ad avvertire vari dolori a «puntura», non forti, negli arti inferiori, forse con più frequenza nel lato sinistro. Da 3-4 mesi ha notato lieve difficoltà nel «trattenere l'urina», e da circa un mese una perdita di sostanza sulla superficie plantare sinistra verso il lato interno, la quale lentamente si è ingrandita. Al perineo da 8 giorni ha notato una tumefazione rotondeggiante, grande come una noce; un'altra tumefazione si trova sulla tibia.

L'esame obiettivo fa rilevare: costituzione scheletrica buona, pannicolo adiposo scarso, anisocoria ( $S > D$ ); miosi; Argyll-Robertson; rotulei ed achilleani assenti, Abadie positivo, ipotonia grave (gli arti inferiori estesi possono essere flessi sul tronco oltre l'angolo retto); Romberg e Romberg-Oppenheim positivi; zona di Lähér positiva. Nella superficie plantare in corrispondenza del capo del primo metatarso sinistro vi è un'ulcerazione indolora, crateriforme a carattere atonico: colla pressione fuoriesce qualche goccia di liquido sieropurulento (*malum perforans pedis*); la cute circostante è convertita in uno strato calloso per 5-7 millimetri. Nel perineo, a destra del rafe, tra lo scroto e l'orificio anale si trova una tumefazione rotondeggiante, della grandezza di una mezza noce, non dolorosa alla pressione e di consistenza molle elastica; la cute che la ricopre ha il colorito tendente al rosso-bruno, e non è aderente alla tumefazione (gomma): identica tumefazione, meno voluminosa si trova sul terzo medio della regione tibiale anteriore interna sinistra; essa ha gli stessi caratteri di quella che si trova al perineo (gomma).

Secondo tono aortico rinforzato; frequenza cardiaca (polso 96); urina senza albumina e senza zucchero.

Si formula la diagnosi di *tabes dorsalis* con ulcera perforante alla superficie plantare, e tumefazione gommosa al perineo ed alla regione tibiale anteriore interna sinistra.

Si escidono alcuni piccoli pezzi dello strato calloso che circonda la perdita di sostanza alla superficie plantare e si conservano in soluzione di formolo al 10 %.

La cura specifica (iniezioni endomuscolari di salicilato di mercurio, e ioduro di potassio per via orale, gr. 5 al giorno) determina la scomparsa della tumefazioni gommosi e la cicatrizzazione dell'ulcerazione alla superficie plantare sinistra: le condizioni generali migliorano; rimangono invariati i sin-



tomi obiettivi classici della tabe. Il paziente rifiuta una cura di iniezioni endovenose di neosalvarsan.

I suddetti frammenti callosi asportati, assieme con quelli di formazioni callose provenienti dal dorso delle dita dei piedi di persone sane, senza segni di lues congenita od acquisita, vengono trattati col metodo Nogouchi per la ricerca della *spirochaeta* e col metodo di cui si è servito il *Ciarla*, e che l'autore mi ha cortesemente comunicato.

Nei preparati di callosità marginali dell'ulcerazione perforante si trovano più o meno abbondanti piccole formazioni rotonde, di grandezza variabile, colorite in nero, circondate da alone nel quale il tessuto fondamentale giallo è



più chiaro (Spore?). Talora questi granuli si presentano ravvicinati a due o a tre in linea retta, o a quattro disposti regolarmente due sopra e due sotto, senza però che l'alone chiaro di uno venga a fondersi con quello vicino. Talvolta questi granuli sono talmente abbondanti che la lamella callosa apparisce come un crivello. In un solo preparato si è trovato ben netto e completo il disegno della *spirochaeta pallida*, con la sua forma classica, e precisamente nell'interstizio di due lamelle del tessuto calloso dove si veggono due *spirochaetae*, una più lunga dell'altra, ravvicinate, però situate in piani differenti; cosicchè la microfotografia non ha potuto riprenderle tutte e due, ma solo una lateralmente alla quale si scorge una ombreggiatura che appartiene a quella situata nel piano inferiore (vedi disegno) (Micros. Zeiss tubo 160 mm.; obiettivo 2 im. omogenea; oculare compensatore). Nei preparati di callo provenienti da persona sana, non luetica, non si è mai riscontrato la presenza dei detti corpicciuoli: solo raramente nei preparati alla Nogouchi si è rilevato qualche deposito pulverulento costituito da granellini finissimi (deposito del sale di argento) mai circondati dall'alone più chiaro, come nei corpicciuoli che si trovano nei preparati del tessuto calloso che circonda l'ulcera perforante.

\*\*\*

Nel caso riferito la diagnosi di *tabes dorsalis* non presenta difficoltà: l'anamnesi ed il risultato dell'esame obiettivo non offrono altra possibilità diagnostica. Il caso merita uno speciale riguardo e per la presenza di manifestazioni sifilitiche in atto — gomma — e per il reperto positivo della *spirochaeta pallida* nel tessuto calloso circondante l'ulcera perforante.



Non è certo frequente riscontrare nei tabici *intra vitam* le manifestazioni in atto di una sifilide secondaria o terziaria: però il fatto non è tanto raro; e l'Adrian ne ha raccolti nella letteratura 65 casi: a questi debbono aggiungersi i quattro di Guszmán e quelli del Nonne, il quale, sebbene non li abbia particolarmente numerati, dichiara che egli ripetutamente ha rilevato la associazione suddetta.

Anche a me è occorso di osservare alcune volte manifestazioni sifilitiche in atto in soggetti affetti da forme più o meno gravi di *tabes dorsalis*: ricordo oltre il caso che è oggetto della nota attuale, due casi con leucoplasia sifilitica sulla lingua ed uno con cefalea notturna violenta classicamente luetica; manifestazioni che scomparvero con la cura specifica (mercuriale e iodica) lasciando integro il quadro della *tabes*; posseggo i preparati microscopici di un frammento di lingua asportato ad un tabico per sospetto di epiteloma, mentre il reperto microscopico è esclusivamente quello di una lesione luetica.

Risultano invece meno numerosi i casi di reperti anatomici di *tabes* associati a manifestazioni sifilitiche sia a carico del sistema nervoso centrale che a carico degli altri organi. Per quanto riguarda la prima combinazione riferisce il Nonne che l'Adrian ha trovato solo 16 casi, a cui debbono aggiungersi i 4 casi del Nonne, ed uno del Mingazzini; per la seconda combinazione l'Adrian ha trovato solo 15 casi: questo limitato numero deve avere la sua ragione, nel fatto che i tabici muoiono per lo più nella loro casa, cosicchè sfuggono all'indagine anatomica; mentre in quelli il cui cadavere viene sezionato negli ospedali l'attenzione dei medici è rivolta solo sul sistema nervoso (centrale o periferico).

La presenza dell'ulcera perforante che è stata trovata nel mio caso di *tabes dorsalis*, non costituisce certo una rarità in questa malattia. Invece il reperto positivo della *spirochaeta pallida* nel tessuto calloso circondante l'ulcera perforante, è di una grande importanza; e per quanto mi permettono di affermare le ricerche da me fatte nella letteratura esso sarebbe fino ad ora unico.

Nella *tabes* la *spirochaeta* è stata trovata nei cordoni posteriori dal Nogouchi (nelle sezioni longitudinali), nel ganglio spinale a quanto afferma Ravaut, dal Nogouchi, Levaditi e Marinesco; Richter l'ha provata in due casi di *tabes* pura nel ganglio spinale e precisamente nel punto di entrata delle fibre nel ganglio istesso. Ravaut poi ha rilevato l'ultra microscopio, 24 ore dopo la morte, dei filamenti spirali estremamente mobili nell'ependima della regione lombare.

Nel caso illustrato con la presente nota la presenza della *spirochaeta pallida* non è dubbia; essa si manifesta nettamente colorata in nero con le sue volute caratteristiche tra le lamelle callose di colore giallo.

Nella breve esposizione del reperto microscopico è stato poi messo in rilievo il fatto che le lamelle callose presentano corpicciuoli di grandezza variabile, rotondeggiante, talora in tanta abbondanza da dare alla lamella cal-



losa l'aspetto di un crivello; essi spiccano bene sul fondo giallo, ed in tutti si nota un piccolo alone chiaro che li circonda. Questi corpicciuoli risultano evidenti nei preparati allestiti secondo il metodo Nogouchi e meglio ancora secondo quello del Ciarla. Come è stato detto essi mancano nelle sezioni di callosità provenienti dal dorso delle dita dei piedi di persone sane e senza segni di lues congenita o acquisita. I detti corpicciuoli hanno l'istesso aspetto di quelli che sono stati trovati insieme alla forma classica di *spirochaeta* nella corteccia cerebrale di feto proveniente da una donna affetta da paralisi progressiva (Giannelli).

A me sembra che questi granuli debbono essere messi in rapporto col *treponema pallidum*, indipendentemente dal significato che ad essi si vuole attribuire. Quasi tutti gli autori che si sono occupati dello studio della evoluzione delle *spirochaetae* hanno accennato alla esistenza di granuli sia nel corpo stesso del parassita o nel tessuto circostante, sia direttamente nelle colture di *spirochaeta* (W. H. Hoffmann, Sowade, Nogouchi); granuli che sono ritenuti da alcuni osservatori (Hindle, Balfour, Meirowski) come vere spore dalle quali originerebbero le forme classiche della *spirochaeta*; mentre per altri la *spirochaeta* conosciuta rappresenterebbe il parassita maschile di un protozoo ancora ignoto (M. Donagh).

#### LETTERATURA

- ADRIAN. *Ueber das gleichzeitige Vorkommen von manifester Syphilis und Tabes*. « Zeitsch. f. Klin. Med. », Bd. 55.
- GUSZMANN. *Zur Tabes Syphilis Frage im Anschluss ect.* « Monatschr. f. prakt. Dermat. », Bd. 39.
- NONNE. *Syphilis und Nervensystem*. Berlin, 1909.
- RAVAUT. *Comment dépister la Syphilis nerveuse?* « Annales de Médecine », Janvier 1914.
- RICHTER. *Zur Histogenese der Tabes*. « Neurol. Centralb ». 1914, n. 14.
- GIANNELLI. *La spirochaeta pallida nel sistema nerv. centrale di feto, ecc.* « Policlinico », sezione pratica 1917.
- CIARLA. *Nuovi reperti nel ciclo di sviluppo della spirochaeta pallida*. « Policlinico », sezione pratica, 1917.
- CAVISSA. *Morfologia e riproduzione della spirochaeta pallida e loro importanza nella evoluzione clinica della sifilide nell'uomo*, « Il Morgagni » (Rivista), 1915, n. 40-41.



## III.

CENTRO NEUROLOGICO MILITARE DEL CORPO D'ARMATA DI BARI  
E DIPARTIMENTO MARITTIMO DI TARANTO.

## Primi nostri risultati di interventi chirurgici sui tronchi nervosi

per i professori G. BOSCHI, direttore — A. PERRONE, chirurgo.

Benchè la statistica non sia molto elevata, causa l'istituzione relativamente recente del Centro Neurologico di Bari, crediamo utile tuttavia riferire qualche risultato dell'esperienza fin qui fatta.

Abbiamo praticato neurolisi — suture dirette — suture a distanza — plastiche a lembi — anastomosi — resezioni di grossi neuromi. Quasi tutti i nervi periferici, anche i più diversi, quali il muscolo cutaneo ramo dello sciatico popliteo esterno e il tibiale posteriore, sono stati oggetto del nostro intervento.

Le conclusioni generali alle quali noi riteniamo poter addivenire sono le seguenti:

1°) Tolleranza massima da parte degli infermi ad interventi anche lunghi e laboriosi, quali spesso sono quelli sui nervi impigliati in una fitta e resistente ganga di tessuto cicatriziale fibroso con intima aderenza ai vasi. Non abbiamo mai notato alcun disturbo consecutivo ai detti atti operativi, nemmeno subito dopo (fatti irritativi, dolori, parestesie, ecc.), pur non essendo mai ricorsi agli artifici di tecnica raccomandati da alcuni autori francesi (gettito continuo di siero fisiologico, pinze speciali, uncini rivestiti di gomma elastica, ecc.): ma essendoci sempre attenuti alle semplici leggi generali di massima asepsi, di perfetta emostasi e di delicatezza chirurgica.

2°) Possibilità di allungamento — mercè stiramento dolce e graduale — dei nervi — specialmente dello sciatico, fino ad un massimo di 6-7 cm. Mediante lo stiramento e la flessione forzata dell'arto, siamo riusciti a praticare la sutura *diretta* del n. grande sciatico o uno dei suoi due rami terminali anche con diastasi di 9 a 10 cm., senza deplorare alcun inconveniente prossimo nè lontano. L'arto poteva riprendere l'atteggiamento normale, riportatovi per gradi, nel lasso di tempo da 2 a 3 settimane.

3°) Si è sempre verificato guarigione *per primam*, anche in un caso in cui l'infermo al terzo giorno dall'operazione fu colpito da una forma infettiva grave (influenza estiva).

4°) Abbiamo potuto notare anche noi che il ritorno della motilità volontaria dei muscoli precede la reintegrazione della reattività elettrica.

5°) Quando una causalgia sia in relazione con una compressione veramente estrinseca di un tronco nervoso e non sia accompagnata da fatti degenerativi, la neurolisi che riesca a liberare completamente il nervo ha un effetto immediato in quanto consente ad altri mezzi di cura (alta frequenza) un effetto ra-



pido e completo; come è occorso a noi in un caso complesso di: interruzione completa del n. radiale, causalgia del n. muscolo cutaneo e frattura dell'omero al 3° superiore; in cui praticammo: l'impianto del mediano sul radiale e neurolisi del n. muscolo cutaneo fortemente compresso dal callo osseo. (Qui avemmo dei dolori a tipo causalgico specialmente alla palma della mano — mediano — nei primi due giorni consecutivi alla operazione). Consecutivamente con poche applicazioni adatte di alta frequenza (1) ottenemmo la completa scomparsa dei disturbi causalgici anche nell'ambito del muscolo cutaneo.

In altri casi, in cui la compressione aveva pur dato segni manifesti di neuropatia, mai però sindrome d'interruzione, abbiamo ottenute guarigioni complete e miglioramenti diffusi in seguito a neurolisi.

6°) Nei casi invece di interruzione, il tempo ancora troppo breve della nostra osservazione in seguito all'atto operativo, ancora relativamente recente, non ci ha permesso di assistere allo svolgimento completo del processo di riparazione. Già vedemmo tuttavia inizi di ripristino in muscoli prossimali.

7°) Nelle suture dirette, che preferiamo a qualsiasi altro metodo, ci siamo attenuti, ottenendo risultati soddisfacenti, alla tecnica più semplice e cioè uno o due punti di seta 00 a tutto spessore — una corona circolare di punti nevrilemmatici di catgut 00 e lembo peduncolato di adipe intorno alla sutura. I risultati ottenuti cogli altri mezzi di sutura (sutura a distanza secondo Assaky, plastiche a lembi, sia periferici che centrali, impianti, ecc.) non sono stati molto incoraggianti, anche essendo ricorsi sistematicamente a tutti gli artifici raccomandati per proteggere la sutura da eventuali aderenze — lembo di adipe peduncolato preso dai tessuti vicini — manicotti di aponeurosi, tunnel muscolari, ecc.

8°) La stimolazione elettrica del tronco nervoso allo scoperto durante l'atto operativo è assolutamente innocua e può essere utile in alcuni casi operativamente difficili, nei quali la ricerca del nervo riesce [talora indaginoso]. Apporta un eccellente contributo dottrinale alla topografia fascicolare dei nervi (2).

9°) Ci è occorso infine di notare non raramente la sovrapposizione alle lesioni nervose, di considerevoli lesioni vasali che hanno richiesto per loro proprio conto un adeguato intervento, anche quando le lesioni nervose sembravano in via di *miglioramento notevole*. Crediamo perciò di dovere richiamare l'attenzione dei neurologi su questa possibile e non rara associazione neuro-vascolare; anche perchè noi siamo convinti che alcuni disturbi trofici e vaso-motori addebitati a lesioni puramente nervose, siano invece da mettersi a carico di lesioni dei vasi.

Bari, dicembre 1918.

(1) BOSCHI e TANFANI. *Le correnti di alta frequenza nella cura delle causalgie*, « Gazz. degli Osped. e delle Clin. », 1919.

(2) PERRONE e TANFANI. *Contributo alla topografia fascicolare dello sciatico popliteo esterno in un caso di lesione isolata del nervo muscolo-cutaneo in prossimità del collo del perone*. « La Chir. degli Organi di Movim. », luglio 1919.



## IV.

CLINICA DELLE MALATTIE NERVOSE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

diretto dal Prof. G. MINGAZZINI

**Ulteriori studii sulla pallestesia**

per il dott. CASIMIRO FRANK, aiuto incaricato

I studii da me compiuti sui disturbi della sensibilità pallestesica nelle lesioni dei tronchi nervosi periferici hanno dimostrato: *a)* che la pallestesia rappresenta una sensibilità ossea e periosteale (trasmessa esclusivamente per mezzo dei nervi periosteali), indipendentemente da tutte le altre sensibilità (superficiali e profonde); *b)* che le fibre destinate alla trasmissione della sensibilità suddetta decorrono nel cosiddetto « cavo motorio » del tronco nervoso stesso. Ciò premesso credo prezzo dell'opera di riferire sopra le ulteriori ricerche sulla sensibilità in parola da me eseguite nelle lesioni midollari e cerebrali. Già le osservazioni di Jumentié e Ceiller (compressione midollare), di Ascenzi (morbo di Pott) e di Williamson (*tabes*, *diabetes* e *siringomielia*) nelle quali la pallestesia era lesa isolatamente [nel caso di Pellissier e Borel (compressione midollare) essa invece era conservata isolatamente mentre tutte le altre sensibilità profonde erano lese] dimostrano la piena indipendenza dei disturbi della sensibilità suddetta anche nelle affezioni midollari. Siffatto modo di vedere venne ancora maggiormente confermato dalle ricerche di Bing (1910) il quale ha studiato appunto il modo di comportarsi della sensibilità vibratoria in alcune lesioni midollari. Egli, infatti, basandosi sui disturbi pallestesici da lui rilevati nella *tabes* in cui questi talvolta si osservano isolatamente, ha concluso che « la pallestesia rappresenta un mezzo molto delicato per dimostrare una alterazione anche lieve o incipiente dei cordoni posteriori ». Lo stesso autore però contemporaneamente ammise che i disturbi della pallestesia si osservano nella *tabes* non solo, ma pure nelle sindromi midollari con paraparesi spastica. Però anche in quest'ultima evenienza Bing diede ai disturbi pallestesici un'interpretazione identica a quella poc'anzi esposta a proposito della *tabes*, giudicando cioè anche qui i disturbi suddetti quale risultato di una coesistente alterazione dei cordoni posteriori per quanto lieve. Tale ipotesi fu successivamente accettata anche da Déjérine. Siffatto modo di vedere male armonizzerebbe con quanto io ho constatato in quei disturbi della pallestesia che dipendono da lesioni dei tronchi nervosi periferici. Da esse infatti risulta che le fibre destinate alla trasmissione della sensibilità pallestesica decorrono nel cosiddetto « cavo motorio » del tronco nervoso stesso; di qui segue come probabile corollario che le fibre suddette anche nel midollo spinale conservano il de-



corso e la topografia analoga a quella già dimostrata per il decorso delle fibre stesse nel tronco nervoso periferico; cioè che anche nel midollo le fibre destinate alla trasmissione degli stimoli vibratorii decorrano nei cordoni laterali ed in quella parte di essi che contengono la maggior parte delle fibre motorie *idest* nel fascio piramidale laterale. Ora che tale sia realmente il decorso nel midollo delle fibre pallestesiche lo provano numerose altre ricerche cliniche da me eseguite all'uopo in varie affezioni del midollo spinale.

Qui riassunti i risultati di sifatte ricerche:

### Disturbi della pallestesia nelle affezioni midollari.

#### QUADRO MORBOSO.

#### DISTURBO PALLESTESICO OSSERVATO.

- |  |   |
|--|---|
| 1) Esiti di poliomieltis ant. acuta infant. (uomo adulto, 3 osservazioni).   | Disturbi <i>isolati</i> della pallestesia (ipopallestesia negli arti inferiori). Nessun disturbo a carico delle altre sensibilità superficiali o profonde.  |
| 2) Sclerosi laterale amiotrofica (atrofia muscolare progressiva tipo Duchenne-Aran) (10 osservazioni).                       | Disturbi <i>isolati</i> della pallestesia (ipopallestesia accentuata nelle sporgenze ossee delle mani e dei piedi talvolta anche lieve ipopallestesia su quelle dell'avambraccio e della gamba; il disturbo è più accentuato dal lato maggiormente colpito dall'atrofia ed in cui i riflessi sono più vivaci e ancora più accentuato nei casi molto avanzati. Nessun disturbo a carico delle altre sensibilità superficiali o profonde. |
| 3) Paralisi spinale spastica sifilitica (Erb) (1 osservazione).  | Disturbi <i>isolati</i> della pallestesia (ipopallestesia lieve sulle sporgenze ossee dei piedi e della gamba). Nessun disturbo a carico delle altre sensibilità superficiali o profonde.   |
| 4) Malacia midollare dei cordoni laterali (parziale) da arteriitis luetica consecutiva paraparesi spastica (1 osservazione). | Disturbi <i>isolati</i> della pallestesia (ipopallestesia sulle sporgenze ossee dei piedi, della gamba e della coscia). Nessun disturbo a carico delle altre sensibilità superficiali o profonde.   |
| 5) Sclerosi a piastre (numerose osservazioni).   | Disturbi <i>isolati</i> della pallestesia (ipopallestesia sugli arti o segmenti di essi, ipopallestesia più accentuata sugli arti maggiormente paretici. Nessun disturbo a carico delle altre sensibilità superficiali o profonde (eccetto 2 osservazioni in cui esistevano contemporaneamente disturbi delle sensibilità superficiali tattile termica e dolorifica).   |



QUADRO MORBOSO	DISTURBO PALLESTESICO OSSERVATO
6) Siringomielia e sindromi siringomieliche (ematomielia, tumori centrali del midollo ecc.) (numerosi osservazioni).	Costante presenza dei disturbi pallestesici.
7) Sclerosi combinata del midollo (2 osservazioni).	Costante presenza dei disturbi pallestesici.
8) Sindromi di compressione midollare (numerosi osservazioni): Morbo di Pott, tumori estramidollari, pachimeningitis spinalis luetica, ecc.	Costante presenza dei disturbi pallestesici.
9) Sindromi di compressione incipiente del midollo spinale. Morbo di Pott, pachimeningitis spinalis luetica, ecc.	Talvolta disturbi <i>isolati</i> della pallestesia, tal'altra assenza di ogni disturbo pallestesico.
10) Sindromi radicolari: tabes, radicoliti luetiche, tubercolari, traumatiche, da compressione, ecc.	Talvolta disturbi <i>isolati</i> della pallestesia (tabes incipiens), tal'altra <i>associati</i> a disturbi di altre sensibilità superficiali o profonde oppure <i>mancanti</i> del tutto (ciò anche nei casi di tabes). Nei casi di tabes avanzata i disturbi della pallestesia, differiscono talvolta da quelli della batiestesia per intensità ed estensione (lieve ipopallestesia con anabatiestesia).

Le indagini qui sopra esposte ci conducono legittimamente a concludere:

a) che i disturbi della pallestesia si osservano isolatamente nei casi in cui sono le corna anteriori o le vie piramidali soltanto (*poliomielitis ant. acuta infant.*, *atrophia musculorum progressiva* tipo Aran-Duchenne e *sclerosis lateralis amyotrophica*, *paralysis spinalis spastica sifilitica* di Erb, mielomalacia dei cordoni laterali, (*sclerosis multiplex*);

b) che i disturbi della pallestesia si osservano costantemente nei casi nei quali esiste una compressione del midollo e soprattutto delle vie piramidali (Morbo di Pott incipiens); per quanto in quest'ultima evenienza se la compressione sia lieve essi possono mancare del tutto (ad es. nella *pachimeningitis spinalis luetica incipiens*);

c) che i disturbi della pallestesia si osservano costantemente in malattie del midollo nelle quali i cordoni posteriori non sono lesi (siringomielia, ematomielia, ecc.), inoltre si osservano spesso nei casi di varie affezioni delle radici spinali (*tabes incipiens*, radicoliti, ecc.), mentre viceversa siffatti disturbi possono talvolta essere lievi anche quando i cordoni posteriori suddetti sono lesi gravemente (tabes avanzata con gravi disturbi batiestesici).

In altri termini i disturbi pallestesici si osservano isolatamente e costantemente (ad eccezione dei casi incipienti in cui per ragioni che spiegheremo



più innanzi possono mancare) quante volte sono interessati i sistemi di fibre che trasportano vie motrici (fascio piramidale laterale). Perciò è logico ammettere che le fibre conduttrici della sensibilità vibratoria decorrono come poco anzi dicevo anche nel midollo (analogamente a quanto avviene nel tronco nervoso periferico) entro i cordoni laterali insieme alle vie piramidali (fascio piramidale laterale).

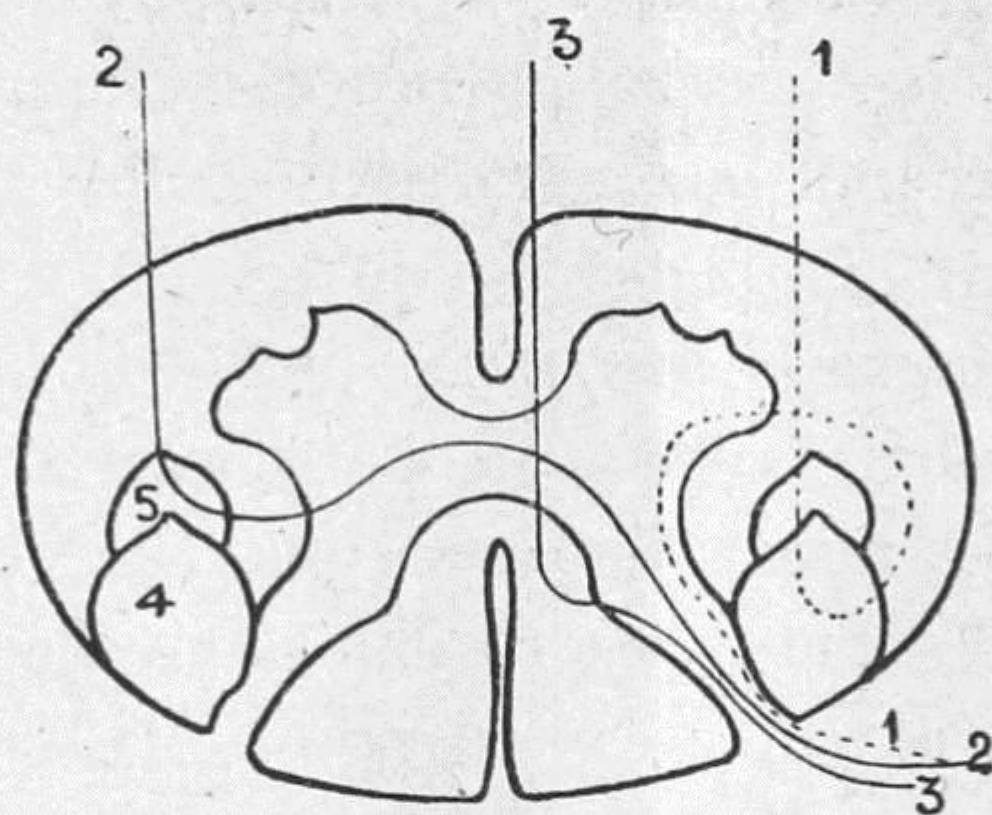
Le cognizioni ora acquistate intorno al modo di decorrere delle fibre sensitive suddette non possono far sollevare alcuna controversia perchè armonizzano perfettamente con i risultati delle ricerche cliniche sopraesposte. Nè parlano contro il mio modo di vedere i casi di tabes o diabetes con i disturbi della pallestesia (anche isolati) perchè le fibre conduttrici suddette, sebbene decorrono nel « cavo motorio » del tronco nervoso periferico, prima di penetrare nel midollo spinale si portano insieme a tutte le altre fibre sensitive nelle radici posteriori [analogamente a quanto avviene per le fibre conduttrici destinate ad altre sensibilità profonde (Hlead e Sherrington)] per poi dividersi e seguire il loro decorso individuale.

È pure noto che nei casi di cui sopra esistono accanto ai disturbi della afia e della batiestesia disturbi della sensibilità termica e dolorifica, le cui fibre conduttrici secondo la maggioranza degli autori non ascendono nei cordoni posteriori, ma bensì nel tractus spino-thalamicus. Ecco perchè non si è autorizzati affatto a trarre conclusione alcuna sul decorso delle fibre pallestesiche nel midollo, in base ai disturbi pallestesici che si osservano nei casi di tabes avanzata. Nè vale obiettare contro l'ipotesi testè enunciata che i disturbi della pallestesia mancano in quei casi di lieve compressione delle vie piramidali in cui questa si esplica con un'astenia e con un aumento di riflessi soltanto (ad esempio la *pachymeningitis spinalis luetica incipiens*), poichè in siffatta evenienza sebbene la compressione suddetta è sufficiente ancora per provocare un'alterazione apprezzabile delle fibre motorie, essa non lo è più per determinare una lesione delle fibre sensitive (pallestesiche): e ciò per il fatto che le fibre conduttrici della pallestesia sono verosimilmente più resistenti ai traumi in genere anche nel midollo analogamente a quanto ho constatato per le fibre stesse nel tronco nervoso periferico.

Si può quindi ritenere che le fibre pallestesiche percorrono dalla periferia al centro la seguente via: ascendendo lungo il « cavo motorio » del tronco nervoso periferico, esse penetrerebbero nelle radici posteriori, quindi attraversando le corna posteriori e poi le anteriori si rifletterebero indietro per portarsi sul fascio piramidale laterale. È siccome nelle emilezioni midollari e nelle sindromi a tipo Brown-Séquard'iano (Bing, Déjérine, io stesso) i disturbi della pallestesia sono omolaterali ed in genere prevalenti dal lato ove più gravi sono i disturbi trofici e motorii si deve concludere che il decorso delle fibre pallestesiche del midollo spinale è a prevalenza omolaterale e non incrociato contrariamente a quello delle fibre conduttrici della sensibilità dolorifica e termica. La seguente figura schematica indica il decorso endomidollare delle fibre destinate alla trasmissione della sensibilità pallestesica; nonchè i loro



rapporti con le fibre destinate alla conduzione di altre forme di sensibilità superficiali e profonde:



*Leggenda:* 1. Fibre pallestesiche. — 2. Fibre termodolorifiche. — 3. Fibre destinate alla trasmissione della sensibilità tattile e del senso di posizione segmentaria. — 4. Fascio piramidale laterale. — 5. Fibre sensitive antero-laterali nel resto del cordone laterale rispettivamente nel tractus spino-thalamicus.

Dopo aver così assodato il decorso delle vie pallestesiche lungo il midollo spinale non resta che studiare il loro decorso dal bulbo e ponte fino alla corteccia cerebrale. Senonchè questo studio si presenta molto più complesso analogamente a quanto avviene per le fibre conduttrici di tutte le altre forme di sensibilità. Ne è per ora possibile dare giudizio se le fibre pallestesiche contraggono dei rapporti col cervelletto, sebbene Goldstein e Reichmann, basandosi sopra alcuni casi di sindromi cerebellari (irritative), suppongono che siffatti rapporti esistono. Se l'ipotesi suddetta fosse dimostrata dalle ulteriori ricerche si dovrebbe ammettere che una parte delle fibre pallestesiche ascenda anche con le vie motorie extrapiramidali cioè nel *tractus rubro-spinalis* e successivamente per mezzo del *tractus cerebello-tegmentales* (*brachia conjunctiva*) si porti al cervelletto.

Ad ogni modo tali argomenti formeranno oggetto di ulteriori indagini che saranno riferite ampiamente in altra epoca. Qui mi sia lecito affermare soltanto che le ricerche finora da me compiute, come pure quelle riferite dal Mingazzini, dimostrano che anche nelle lesioni cerebrali la pallestesia conserva la sua indipendenza; e che le fibre destinate alla sua trasmissione continuano a decorrere anche nell'encefalo insieme alle vie piramidali. Tale affermazione risulta già dal fatto che nei casi avanzati di sclerosi laterale emiotrofica dove appunto sono lese anche le vie piramidali nel loro decorso cerebrale (primo neurone cortico-spinale) i disturbi della pallestesia sono molto accentuati.

È necessario fin d'ora insistere sul fatto che nelle lesioni cerebrali non è facile riscontrare i disturbi isolati della pallestesia appunto perchè sono rari qui i processi che interessano esclusivamente le vie piramidali (mancano le lesioni sistematiche a carico di queste vie, eccetto i rari casi avanzati di sclerosi laterale amiotrofica). Invece le lesioni che interessano le vie piramidali (lesioni capsulari, della zona Rolandica, ecc.) sono di rado circoscritte alle vie motorie ed il più delle volte coinvolgono anche quelle sensitive. Tuttavia dalle mie indagini risulta che i disturbi della pallestesia sono rari nelle pure



lesioni lenticolari, mentre non mancano mai in quelle capsulari, lenticulo-capsulari e talamo-capsulari. In un caso di grave lesione talamica pura ho notato (oltre ai disturbi delle varie sensibilità) grave ipopallestesia ed anabatiestesia. E verosimile quindi che delle fibre pallestesiche una parte soltanto ascenda nella capsula interna e che invece una parte delle fibre suddette decorre nel talamo. Anche le lesioni della zona Rolandica danno luogo costantemente ai disturbi pallestesici più o meno gravi. Se poi le fibre pallestesiche trovino la loro terminazione nella zona Rolandica od in una zona extrarolandica, non è qui il luogo di discutere; e non posso che rimandare il lettore a quanto ho già esposto in proposito in altro mio lavoro che si riferisce ad un caso di paraparesi spastica consecutiva a lesione bilaterale della parte alta della zona Rolandica e dei *lobuli paracentrales*. Io ritenni che la sensibilità vibratoria quale sensibilità profonda cosciente (epicritica) abbia una localizzazione extrarolandica, cioè che risieda nel *gyrus postcentralis* od anche nel resto del *lobus parietalis*. In favore di quest'ultima tesi parlano alcune osservazioni (personali) di lesioni traumatiche del lobo parietale in cui i disturbi pallestesici erano molto più accentuati di quelli che si osservano nei casi, in cui la lesione interessa soltanto i giri pre- e post-centrali. Ad ogni modo sono necessarie ulteriori e numerose osservazioni per risolvere tale intricata questione.

Due conclusioni pertanto possiamo trarre dagli studi finora compiuti sui disturbi della pallestesia nelle affezioni midollari:

a) che le fibre destinate alla trasmissione degli stimoli pallestesici attraversano le corna anteriori ed ascendono poi nel fascio piramidale laterale omolaterale;

b) che i disturbi della pallestesia rappresentano un segno costante (più costante del riflesso di Babinski) di una lesione (talvolta appena incipiente) del fascio piramidale stesso.

#### BIBLIOGRAFIA.

- ASCENZI O. *Un caso di Morbo di Pott*. 1° Congr. It. di Neurologia, Napoli, 1908.  
 BING. « Vibrationsgefühl Ref. Neurolog. Centrbltt. », 1910.  
 DÉJERINE. *Seméiologie du Système nerveux*. Paris, Masson, 1914.  
 FRANK C. *I disturbi della pallestesia nelle lesioni traumatiche dei tronchi nervosi periferici*. Atti dell'Acc. med. di Roma 1917 e « Archiv. f. Psychiatrie », 1919.  
 FRANK C. *Sopra un caso di paraparesi spastica consecutiva a ferita da proiettile dei parietali in vicinanza del bregma*. « Riv. di Pat. Nerv. e M. », 1917.  
 GOLDSTEIN UND REICHMANN. *Beitr. z. kasuist. u. Symptomatol. d. kleinhirnerkr. ecc.* « Arch. f. Psych. », LVI, 1916, H. 2.  
 JUMENTIÉ ET CEILLER. *Dissociat. des sensibilit. profondes*. « Rev. Neurolog. », 1917, p. 878.  
 MINGAZZINI. *Sindromi nervose organiche consecutive a lesioni (da proiettili) nel cervello*. « Policlinico », vol. XXIII, M., 1916.  
 PELISSIER ET BOREL. *Conservation de la sensibilité osseuse avec perte de tous les autres modes de la sensibil. dans un cas de compress. médul.* « R. Neurol. », 1914, p. 868.  
 WILLIAMSON R. *The vibrating sensation in affections of the nervous system and in Diabetes*. « The Lancet », 1905, p. 855.



# IL POLICLINICO

## SEZIONE MEDICA

FONDATA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

### SOMMARIO:

I. **P. Biffis.** — *Splenomegalia emolitica famigliale.* — II. **L. Losio.** — *A proposito di un caso singolare di ittero emolitico splenomegalico operato di splenectomia.* — III. **F. Marcora.** — *Anemia perniciosa e infezione tifica.*

### I.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA E DI CLINICA MEDICA PROPEDEUTICA  
DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO.

(Direttore prof. A. CECONI).

## Splenomegalia emolitica famigliale

per il dott. PIERO BIFFIS, assistente.

L'ittero cronico emolitico primitivo contempla, come è noto, due varietà cliniche che secondo taluni AA. son così ben distinte tra di loro da dover esser considerate, fino a un certo punto, vale a dire con tutte quelle riserve che son più che doverose di fronte a una condizione morbosa finora sfuggita del tutto a qualsiasi interpretazione etiologica, come malattie diverse, indipendenti l'una dall'altra, per quanto convergenti negli elementi clinici fondamentali.

Una di queste varietà va col nome di ittero em. cronico acquisito perchè si sviluppa nell'adulto, l'altra di ittero em. cronico famigliale o congenito perchè colpisce vari membri di una stessa famiglia e si palesa fin dalla nascita o almeno nei primi anni dell'infanzia. In omaggio agli AA. che meglio han cercato di individualizzare le due varietà, la prima è anche detta di Hayem-Widal, la seconda di Minkowski-Chauffard.

Fin dai primi studi in materia il consenso tra gli AA. ad ammettere una tale distinzione fu piuttosto scarso e riservato, tranne forse fra gli AA. francesi. L'esame più attento della questione e la critica cui furon sottoposti in questi ultimi anni i vari elementi considerati come differenziali, sulla guida di una casistica ormai numerosa e in gran parte anche bene studiata, hanno finito col togliere alla medesima molta se non tutta l'importanza che da prima le era stata attribuita.



Su questo punto, certo molto importante perchè involge tutta quanta la clinica della malattia, non penso di dovermi fermare perchè già trattato da vari AA. e fra altri estesamente anche dal Ceconi, sia in passato, a proposito di casi acquisiti, sia di recente, a proposito di casi famigliali. L'uso tuttavia della diversa denominazione non è ancora abbandonato del tutto, per quanto adoperato soltanto dal punto di vista dei dati anamnestici, l'anamnesi stessa, del resto, potendo in casi singoli, come sarà detto più oltre, e per circostanze varie che saranno indicate, indurre alla sua volta in errore.

Anche dalla nostra Clinica furon pubblicati in passato cinque casi, tre dei quali con autopsia, ed elencati tra le forme acquisite. Due altri casi meritevoli di uguale interpretazione furono in nostra osservazione posteriormente. Vari altri casi, tutti riconosciuti come acquisiti, furono in questi ultimi anni in osservazione in altre Cliniche Torinesi, ma nessuno che dall'anamnesi apparisse come congenito o famigliale. D'onde il pensiero che questa maniera di presentarsi della malattia, fosse, almeno nella nostra regione dove le emopatie in genere sono relativamente frequenti, molto più rara che altrove.

La grande estensione assunta ovunque dalla pratica medica in causa della guerra e il contatto continuo con un numero grande di malati, ci ha convinto del contrario. Il Direttore della nostra Clinica, prof. Ceconi, nelle sue funzioni di consulente militare ha così avuta l'occasione di scovare in due piccoli Ospedali militari territoriali due casi di ittero em. cronico acolurico splenomegalico fino allora sfuggiti alla giusta diagnosi, non ostante il loro lungo peregrinare da un ospedale all'altro. Tanto l'un caso che l'altro avrebbe potuto passare nel novero degli acquisiti, tanto l'anamnesi era poco illustrativa, e sarebbe forse anche passato, ove una fortuita circostanza in uno dei due, e l'ammaestramento di questa nell'altro, non avesse offerta l'opportunità di esaminare alcuni dei congiunti, ascendenti e discendenti dei due malati. Il prof. Ceconi si trovò così sulla pista di due gruppi di famiglie e di un numero grande di casi, vari dei quali con particolarità che si possono ritenere come nuove, tanto in passato erano nella casistica poco rappresentate e perciò anche trascurate.

Uno dei due gruppi di famiglie per concessione del prof. Ceconi, che qui mi piace ringraziare, è stato oggetto del presente studio.

\* \* \*

Il gruppo di famiglie cui si riferiscono le presenti ricerche è rappresentato nella tavola annessa secondo l'ordine di discendenza. Abbiamo creduto opportuno per ragioni varie, non escluse quelle tipografiche, di restringere la esposizione genealogica ai soggetti che abbiamo potuto esaminare personalmente, sia pure soltanto dal lato clinico, quando non fu possibile un esame più completo, sia con le necessarie ricerche ematologiche e urologiche e a quelli di cui siamo riusciti a rintracciare notizie cliniche sicure.

Di altre famiglie e di altri numerosi soggetti, allontanati da tempo dal paese, magari emigrati oltre mare, non abbiám creduto opportuno di prender nota, ma per le notizie avute di taluni di essi risulta, senza dubbio alcuno, provato che la ma-

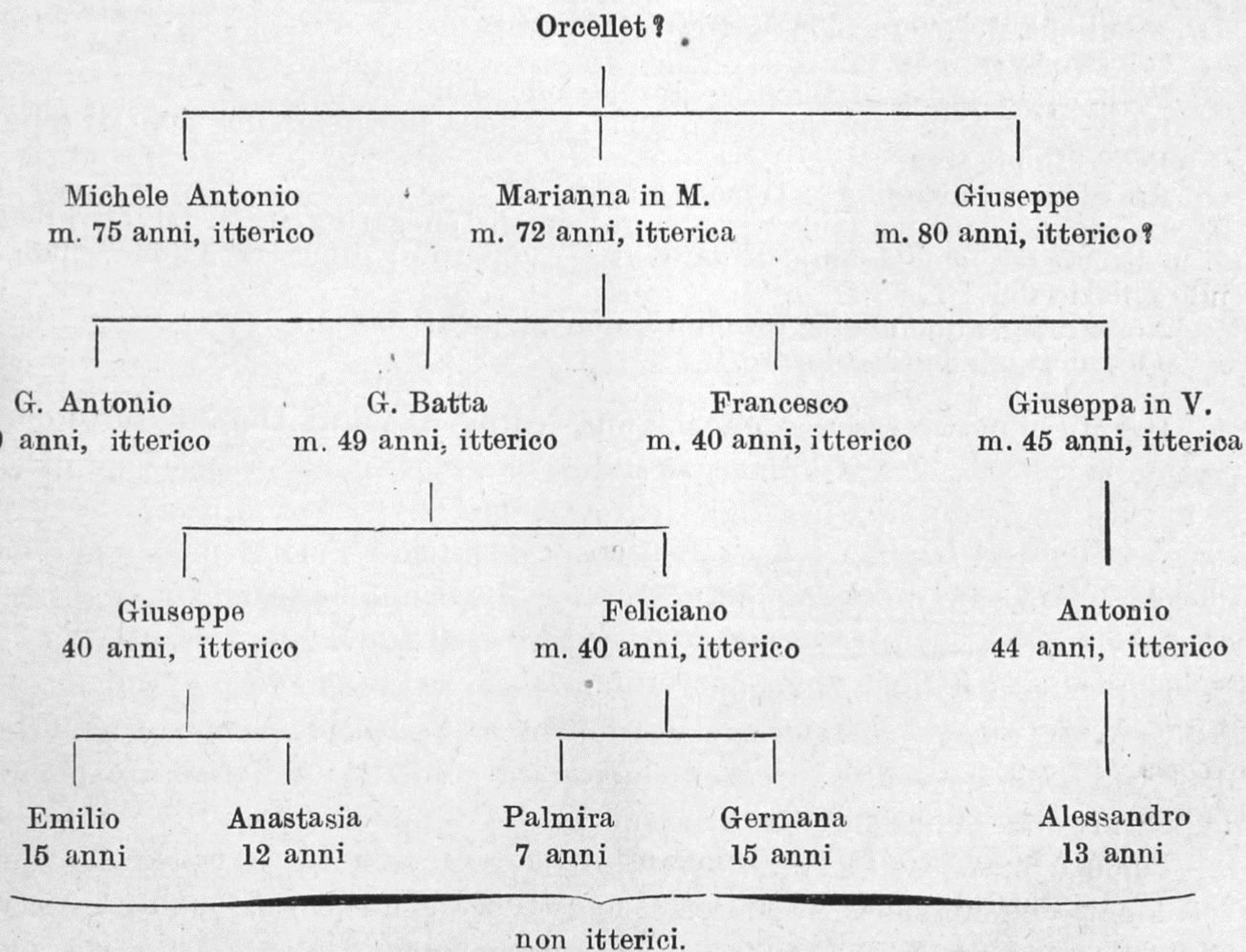


lattia è nella parentela molto più estesa di quanto non risulti dal nostro albero genealogico.

Le notizie storiche utili a illustrare il medesimo furon da noi raccolte dai parenti, dai conoscenti, dai vicini e fu pratica relativamente facile e attendibile nei suoi risultati, tenuto conto che si tratta di abitanti un piccolo paese perduto in fondo alla valle di Susa in cui, come avviene spesso in paesi di montagna, per il relativo isolamento le memorie si conservano più a lungo, e più fedeli e sicure son tramandate. Anche il medico, che da lungo tempo esercita nel paese, ci è stato molto utile in proposito.

Alcune considerazioni preliminari non del tutto inutili possono esser dedotte dalla tavola genealogica. Da essa appare come i soggetti malati appartengano a quattro generazioni. A capo della serie di famiglie itteriche troviamo due fratelli di sesso diverso, la qual cosa potrebbe dimostrare che il sesso non ha importanza nella trasmissione della malattia, e risulta del resto anche dal comportamento delle generazioni successive.

Interessante anche di rilevare come la durata della vita vada di molto diminuendo mano mano che si scende dalla generazione più lontana, in cui si aggirò intorno ai 75 anni, a quelle più recenti. Il fatto è stato rilevato dagli stessi interessati e spontaneamente denunziato. Essi hanno anche rilevato come la natività e la mortalità nella prima infanzia, presentino nelle varie famiglie un comportamento corrispondente, la prima in diminuzione notevole, da una media di 7-9 a una di 3-4, la seconda in grande aumento, da una media di 0-1 a una di 5-6.





\*\*\*

OSSERVAZIONE I. — M... Giuseppe, di anni 41, contadino, in servizio militare. Di costituzione robusta, di media statura, beve discretamente, non fuma. Nessuna malattia pregressa d'importanza. A 25 anni, dopo un breve periodo di malessere generale con anoressia e digestioni laboriose cui si aggiunse in seguito una sensazione molesta di peso e di dolore all'ipocondrio destro, avvertì una lieve tinta itterica alle congiuntive, mentre per nulla si sarebbe modificata la colorazione delle urine. Dopo qualche tempo il dolore all'ipocondrio destro si rese più manifesto e l'ittero si accentuò divenendo manifesto anche a tutto il corpo. Da allora di quando in quando esacerbazione del dolore all'ipocondrio destro, aumento della tinta itterica, accompagnata da una lieve sensazione di debolezza generale. Feci normalmente colorate.

*Esame obiettivo.* — Costituzione robusta, scheletro regolare, nutrizione ottima, muscolature bene sviluppate; cute di colorito giallo cupo, colorazione delle sclere evidentemente itterica. Alle ascelle, al collo, agli inguini, numerosi piccoli gangli, duri, spostabili, indolenti.

Negativo l'esame del polmone. Cuore in limiti normali; lieve rumor di soffio sistolico alla punta che segue, ma non copre, il primo suono; a tratti sul focolaio della polmonare secondo tono sdoppiato.

Fegato non si palpa; alla percussione in limiti normali.

Milza sporge di tre dita trasverse dall'arco costale, dura, liscia, indolente. Il suo limite superiore alla 7<sup>a</sup> costa sull'emiascellare.

*Esame del sangue.* — Hb. 90 %; GR. 4,5 milioni; GB. 4.000; VG. = 1. Nei preparati a fresco e negli strisci colorati le emazie si presentano normali per forma, colorazione, disposizione: lieve anisocitosi. Con la colorazione vitale si mettono in evidenza le emazie a contenuto granulofilamentoso nelle proporzioni del 10 %. Dei G. B. Pn. 51; L. 43, Eos. 0.5, Bas. 0.5, Forme di pass. e grandi monon. 5 %.

Resistenze globulari sul sangue intero:  $R_2 = 0,46-0,48$ ,  $R_3 = 0,56-0,58$ . Sul sangue deplasmattizzato:  $R_2 = 0,48-0,50$ ,  $R_3 = 0,56-0,58$ .

Albumina del siero 8,38 % (refrattometro).

Crioscopia — 0,58.

Positiva la prova dell'autoagglutinazione delle emazie.

Positiva pure la reazione dell'urobilina e della bilirubina nel siero di sangue.

R. W., negativa.

Prova di Landsteiner e Donath negativa.

La prova di emolisi (auto-iso-etero-emolisi) negativa, il siero di altri malati (di polisierosite, emoglobinuria parossistica, pleurite) dimostra azione emolitica sulle emazie del P.

Nelle urine abbondante urobilina, non pigmenti biliari.

Feci normalmente colorate.

Il P. fu in nostra osservazione per una ventina di giorni. Durante tutto questo periodo la sintomatologia si dimostrò stabile oltremodo, senza oscillazioni di sorta di qualche importanza, senza comparsa di dolore all'ipocondrio destro, esacerbazioni della tinta itterica che rimase sempre di intensità molto modesta, sempre tuttavia evidente. Le feci soltanto apparvero, di quando in quando, maggiormente colorate; non furono praticate determinazioni della stercobilina. Nelle urine mai pigmenti biliari; l'urobilina sempre presente, con variazioni tuttavia di intensità delle reazioni relative, da giorno a giorno. Anche l'esame del sangue ripetuto due altre volte non presentò variazioni importanti; soltanto le resistenze globulari nell'ultima determinazione si mostrarono ancora di più diminuite ( $R_2 = 0,50-0,52$ ,  $R_3 = 0,60-0,62$ ).

I dati dell'anamnesi insieme agli oggettivi e a quelli risultati dalle ricerche complementari sul sangue, sulle feci e sulle urine, rendono in questo caso la diagnos



molto facile: ittero emolitico acquisito, tipo Hayem-Widal. Che il caso dovesse elencarsi in questa varietà degli itteri emolitici, era giustificato più che tutto dall'anamnesi, la quale denuncia la malattia come insorta vero il 25° anno di età e accennava inoltre nel decorso a oscillazioni della colorazione itterica, accompagnate da dolori all'ipocondrio destro, a un insieme di fatti, dunque, che senza difficoltà si può identificare con quello che accompagna le così dette crisi di emolisi, che sono tanto caratteristiche dell'ittero emolitico acquisito. Queste crisi nel nostro P. si erano in verità sempre svolte senza grande esaltamento di sintomi, possiamo dire, a scartamento ridotto, e nel periodo di degenza in Clinica, non si erano più ripetute. Nè l'una cosa nè l'altra contrastano la diagnosi posta, nè manco la seconda, essendo risultato, anche dall'osservazione di altri casi di ittero emolitico acquisito nella nostra clinica, come le crisi di deglobulizzazione per la vita regolare, bene sorvegliata, senza scosse e intemperanze di sorta che è consentita nel ricovero ospedaliero, si attenuano di molto e nella frequenza loro e nell'intensità dei sintomi, e magari rimangono anche a lungo del tutto assenti.

L'occasione che ci fu offerta di visitare due figlioletti del P. e le ulteriori notizie che riuscimmo ad avere circa i congiunti suoi, ci consiglia di mutare la diagnosi in quella di ittero emolitico ereditario e familiare (tipo Minkowski-Chauffard).

Ecco il risultato dell'osservazione nostra in proposito:

**OSSERVAZIONE II.** — M... Emilio di Giuseppe, di anni 15, studente, non fu mai itterico. Piuttosto gracile, tuttavia bene conformato, si dichiara poco resistente alle fatiche, ai giuochi, alle passeggiate in montagna, durante le quali viene spesso colto da dolori all'ipocondrio sinistro. È piuttosto pallido, e sembra che il pallore aumenti nella stagione fredda, accompagnato con disturbi della digestione, tendenza alla cefalea e al cardiopalmo.

*Esame obbiettivo.* — Scheletro regolare, muscoli abbastanza bene sviluppati, pannicolo adiposo discretamente sviluppato e ben distribuito, stato di nutrizione soddisfacente. Colorito della cute bruno pallido. Nessuna traccia di tinta gialla sulle sclere. Numerose piccole ghiandole al collo, alle ascelle, agli inguini, mobili, dure, indolenti.

Nulla agli organi del torace.

Fegato in limiti normali: non si palpa.

Milza non sporgente dall'arco costale; si avverte bene tuttavia nelle profonde inspirazioni, dura e indolente.

*Reperto ematologico.* — Hb. 100 %; GR. 5 milioni; G.B. 9.000; VG. = 1. Con la colorazione vitale si mettono in evidenza non numerose emazie a contenuto granulofilamentoso (3-5 %). Nei preparati a fresco e negli strisci colorati, lieve anisocitosi. Dei GB: Pn.68, L. 29, Eos. 1, Forme di pass. e grandi monon. 2 %.

Resistenze globulari sul sangue intero:  $R_2 = 0,40-0,42$ ,  $R_3 = 0,48-0,50$ .

Albumina del siero 8.16 % (refrattometro). Reazione della bilirubina nel siero negativa, quella dell'urobilina invece, positiva.

Autoagglutinazione delle emazie, negativa. Il siero del P. agglutina le emazie della sorella (osservazione III) non quelle dello zio (osservazione VI). R. W. negativa.

Nell'urina bene evidente la reazione dell'urobilina, non quella dei pigmenti biliari.

**OSSERVAZIONE III.** — M... Anastasia di Giuseppe, di anni 12, sorella del precedente. Frequenta le scuole elementari. Di statura appropriata alla sua età, di aspetto pallido, poco resistente alle fatiche, ai giochi, alle salite in montagna, essendo soggetta a dolori all'ipocondrio sinistro ed a capogiri. Sovente soffre di difficoltà di digestione, con dolori a volte diffusi a tutto l'addome, a volte anche di epistassi copiose. Non è mestruta.

*Esame obbiettivo.* — Scheletro regolare, masse muscolari esili, pannicolo adi-



poso scarso, stato di nutrizione scadente. Cute pallida; congiuntive senza traccia di colorazione itterica. Piccole ghiandole linfatiche al collo, alle ascelle, agli inguini dure, mobili, indolenti.

Nulla di obbiettivo ai polmoni. Al cuore leggero rumor di soffio sistolico sulla polmonare.

Fegato in limiti normali. Milza non sporge dal margine costale, ma si avverte nelle profonde inspirazioni, dura e indolora.

*Sangue.* — Hb. 60 %; GR. 4 milioni; GB. 8 mila; VG = 0.75. Nei preparati a fresco e colorati emazie normali per forma colorazione e disposizione; lieve anisocitosi. Con la colorazione vitale si mettono in evidenza non numerose emazie a contenuto granulofilamentoso. (4-5 %). Dei GB: Pn. 47; L. 52; Forme di pass. e grandi monon. 1 %.

Resistenze globulari ricercate sul sangue intero:  $R_2 = 0,42-0,44$   $R_3 = 0,54-0,56$ .

Albumina del siero 8 % (refrattometro).

Autoagglutinazione delle emazie, positiva.

Nella prova dell'isoagglutinazione si è constatato che il siero della P. agglutina le emazie del fratello (osserv. II), e dello zio (osservaz. VI).

Nè urobilina nè bilirubina constatabile coi comuni mezzi chimici di ricerca, nel siero di sangue.

R. W., negativa.

Nell'urina reazione dell'urobilina piuttosto debole.

L'osservazione dei due figlioletti del nostro P. è indubbiamente di grande interesse. Nessuno dei due si presenta itterico, ma tutti due hanno la milza palpabile, e tutti due presentano diminuite le resistenze globulari per quanto non in maniera cospicua e aumentato il contenuto del sangue circolante in emazie granulofilamentose. Tutti due accusano anche delle sofferenze in corrispondenza dell'ipocondrio sinistro, massime per la fatica. Una sindrome dunque, da ittero emolitico, l'ittero escluso. In ambedue urobilina nelle urine, in uno dei due anche nel sangue. L'osservazione è molto interessante e si presta a considerazioni diverse, delle quali rileveremo soltanto una prima che per il momento appare più importante: l'ittero può mancare nel decorso dell'ittero emolitico il quale può presentarsi anche con la sola splenomegalia e con la diminuzione delle resistenze globulari. Questi due segni hanno perciò maggiore importanza nella constatazione della malattia che non l'ittero.

Noto di sfuggita che in questi due casi, come in tutti gli altri di cui sarà detto in seguito, le ricerche si sono dovute limitare a quelle strettamente indispensabili per la diagnosi, avendole praticate in località di alta montagna, lontano dalla Clinica.

Avendo avuto l'occasione di riesaminare il padre ed i figli a un anno di distanza, le condizioni furono riscontrate identiche; soltanto i due figli si presentarono di aspetto migliore per il colorito e per la nutrizione.

Il padre M. Giuseppe, ebbe un fratello che morì a 40 anni, dopo avere presentato per 15 anni pronunciata tinta itterica, Lasciò due figli di cui:

**OSSERVAZIONE IV.** — M... Palmira, di anni 7, scheletricamente poco sviluppata, di costituzione debole. Non superò malattie d'importanza; accusa frequenti cefalee, sensazioni di calore per tutto il corpo, lievi sensazioni dolorose all'ipocondrio sinistro, febbricole per lievi disturbi gastrici; facile anche alla diarrea, non alle emorragie.

*Obbiettivamente* scheletro regolare, masse muscolari esili, pannicolo adiposo scarso, stato di nutrizione scadente. Colorito della cute bruno-pallida. non ittero delle congiuntive. Numerose piccole ghiandole al collo, alle ascelle, agli inguini, dure, spostabili, indolenti.



Torace esile, polmoni, normali, al cuore leggero rumor di soffio sistolico alla punta.

Fegato e milza in limiti normali alla percussione; non si palpano.

Ricerche ematologiche furono impossibili.

Riesaminata a un anno di distanza, nulla si trovò da aggiungere.

OSSERVAZIONE V. — M... Germana di anni 15, non è ancora mestruta; nessuna malattia pregressa; soffrì sempre però per facile disappetenza, senso di peso epigastrico, facile stancabilità. All'esame obbiettivo scheletro regolare, nutrizione scadente, aspetto infantile: assenza di peli alle ascelle ed al pube. Numerose piccole ghiandole al collo, alle ascelle, agli inguini, dure, spostabili, indolenti. Non ittero delle congiuntive.

*Obbiettivamente* normali gli organi del torace.

La milza si palpa due dita trasverse dall'arco costale, dura, liscia, indolente; arriva in alto all'ottavo spazio sull'emiascellare. Fegato in limiti normali.

Non fu possibile praticare ricerche sul sangue e sulle urine.

Il padre di M. Giuseppe, rispettivamente nonno di Emilio, Anastasia, Pal mira e Germana, morì a 49 anni, per lungo tempo essendo stato itterico, come non soltanto i discendenti, ma anche il medico che da lunghi anni esercita nel paese, dichiara. Egli ebbe due fratelli e una sorella, tutti itterici. Dei medesimi è ancora in vita soltanto:

OSSERVAZIONE VI. — M... Giuseppe-Antonio di anni 59, buon bevitore, non fumatore. Sposato ebbe 6 figli, attualmente lontani e di cui non sa dare precise notizie. Nessuna malattia pregressa d'importanza. La tinta itterica si sarebbe iniziata a 20 anni, senza sintomi di sorta. Essa si rende più evidente nei mesi freddi, ma suole anche accentuarsi per strapazzi fisici o dietetici, nel qual caso l'accentuazione è accompagnata da debolezza generale, da difficoltà di digestione, da fitte all'ipocondrio destro, talora anche al sinistro, da cardiopalmo. Le urine in questi momenti assumono una tinta più forte; le feci sempre bene colorate. Mai prurito.

*Esame obbiettivo.* — Scheletro regolare, muscoli bene sviluppati, pannicolo adiposo ben conservato. Aspetto abbastanza robusto. Cute di colorito giallo-bruno, congiuntive gialle. Qualche ghiandola linfatica al collo, alle ascelle agli inguini, piccole, dure, spostabili, indolenti.

Torace bene sviluppato. Polmoni e cuore normali.

Il fegato sporge di tre dita trasverse sotto l'arco costale sul prolungamento dell'emiclaveare; il limite superiore dell'ottusità assoluta alla 7<sup>a</sup> costa sull'emiclaveare; il margine piuttosto arrotondato, liscio, indolente alla pressione.

La milza sporge di due dita trasverse dall'arco costale, dura, liscia, col margine inferiore arrotondato, indolente alla pressione; il suo limite superiore all'8<sup>a</sup> costa sull'emiascellare.

*Sangue.* — Hb. 80 %; GR. 4.5 milioni, GB. 7 mila, V.G. = 0.9. Nei preparati a fresco globuli rossi normali per forma, disposizione, grandezza. Con la colorazione vitale si rileva la presenza di numerose emazie a contenuto granulofilamentoso (10 %). Negli strisci (Giemsa) non anisocitosi, non poichilocitosi, non policromasia. Dei GB.: Pn. 67 %, L. 31 %, Eos. 0.50 %, Forme di pass. e grandi mon. 1.5 %.

Resistenze globulari del sangue intero:  $R_2 = 0,44-0,46$ ,  $R_3 = 0,58-0,60$ .

Albumina del siero 9.60 % (refrattometro).

Reazione dell'urobilina e della bilirubina nel siero di sangue, positiva.

Autoagglutinazione delle emazie positiva; isoagglutinazione positiva (per le emazie di due nipoti, Emilio e Anastasia).

R. W. negativa.

*Urina.* — Non pigmenti biliari. Urobilina abbondante.

La sorella Giuseppina V..., morta itterica a 45 anni, ha lasciato:

OSSERVAZIONE VII. — V... Antonio di anni 44 meccanico, cugino di Giuseppe Medail (osservazione 1<sup>a</sup>). Buon bevitore di vino, masticatore di tabacco. A 22 anni contrasse la malaria, che curata bene, non gli lasciò conseguenze di sorta. Però da quell'epoca va soggetto a facili indigestioni, sensazioni di peso alla regione epigastrica specialmente dopo i pasti, disappetenza, diarrea; non infrequentemente



anche facile stanchezza, palpitazione di cuore, dolorabilità all'ipocondrio sinistro. Pare che da allora dati una lieve tinta itterica soggetta ad accentuarsi durante la stagione fredda, o per strapazzi fisici.

*Esame obiettivo.* — Scheletro regolare, nutrizione buona, masse muscolari bene sviluppate, cute pallida con fondo giallognolo, lieve tinta itterica alle congiuntive. Numerose piccole ghiandole linfatiche al collo, alle ascelle, agli inguini, dure, spostabili, indolenti.

Nulla agli organi del torace.

Fegato in limiti normali.

Milza sporge di tre dita trasverse dall'arco costale; il suo limite superiore alla 7<sup>a</sup> costa sull'emiascellare, l'anteriore oltrepassa la linea ascellare anteriore; liscia, dura, indolente alla palpazione.

*Sangue.* — Hb. 60 %, GR. 4.2 milioni, GB. 6.200, VG. = 0.7. Nei preparati a fresco lieve anisocitosi. Con la colorazione vitale si mettono in rilievo abbastanza numerose emazie a contenuto granulofilamentoso (8 %). Negli strisci nulla di particolare se si fa eccezione per una lieve anisocitosi. Dei GB.: Pn. 64, L. 33, Eos. 2, Forme di pass. e grandi monon. 1 %.

Resistenze globulari: Sangue intero  $R_2 = 0,44-0,46$ ,  $R_3 = 0,52-0,54$ . Nel sangue deplasmattizzato nessuna differenza.

Albumina del siero 8 % (refrattometro).

Autoagglutinazione delle emazie, negativa.

Ricerca dell'urobilina negativa, positiva quella della bilirubina nel siero di sangue.

R. W. negativa.

Urine non pigmenti biliari; urobilina reazione positiva.

OSSERVAZIONE VIII. — V... Alessandro di anni 13, figlio del precedente. Nessuna malattia pregressa d'importanza; soffre però sempre di difficoltà di digestione, talora di diarree, e frequentemente di dolori all'ipocondrio sinistro nel camminare.

Presenta un colorito pallido giallognolo, un'aspetto linfatico. Scheletro regolare, musculature poco sviluppate, abbastanza ben nutrito. Al collo, alle ascelle, agli inguini numerosi piccoli gangli, duri, spostabili, indolenti. Sulle congiuntive nessuna traccia di tinta itterica.

Nulla agli organi del torace. All'addome: il fegato sporge di un dito trasverso dall'arco costale, liscio, molle, indolente; il limite superiore dell'ottusità assoluta alla quinta costa sull'emiclaveare, della relativa al terzo. La milza non si palpa; il suo limite superiore all'ottavo spazio int., il margine anteriore sull'ascellare anteriore.

*Sangue.* — Hb. 80 %, GR. 4.6 milioni, GB. 11 mila, VG. = 0.9. Nulla di anormale si rileva nei preparati a fresco e in quelli colorati a secco. Con la colorazione vitale, granulofilamentosi 3 %. Dei GB. Pn. 62, L. 33., Eos. 3, Forme di pass. e grandi monon. 2 %.

Resistenze globulari sul sangue intero:  $R_2 = 0,42-0,44$ ,  $R_3 = 0,52-0,54$ ; sul sangue deplasmattizzato nessuna differenza.

Albumina del siero 7.82 % (refrattometro).

Non urobilina né bilirubina nel siero di sangue.

Autoagglutinazione delle emazie, negativa.

Isoagglutinazione negativa (essendo il siero cimentato con emazie di malati di nefrite parenchimatosa acuta, polisierosite, pleurite).

Nelle urine tracce di urobilina.

Feci ben colorate.

\* \* \*

Il commento cui si prestano i casi clinici di cui mi sono finora occupato è facile e piano, ma nel tempo stesso non privo d'interesse. Si tratta di casi di *ittero cronico acolorico splenomegalico*, del tipo familiare (Minkowski-Chauffard), così detto appunto perchè la malattia si presenta in membri diversi della stessa famiglia e si trasmette nella loro discendenza. Questo tipo di solito si designa anche come



congenito perchè l'ittero si palesa fin dalla nascita o per lo meno fin dalla prima infanzia. Nei casi nostri tuttavia, almeno in quelli studiati direttamente, la tinta itterica si sarebbe manifestata soltanto verso i 22-25 anni. Un fatto questo di notevole importanza perchè toglie valore e uno dei segni più importanti differenziali tra la varietà acquisita e familiare dell'ittero cronico acolurico, dimostrando come anche in quest'ultimo, non soltanto nel primo, l'ittero possa fare la sua prima comparsa nell'età adulta.

L'importanza clinica di una tale possibilità non può sfuggire; essa in singoli casi può impedire, per lo meno può rendere difficile l'assegnazione all'una o all'altra delle due varietà, più precisamente, può far passare per acquisiti dei casi che invece sono in realtà dei casi familiari. Krannhals aveva già accennato a una tale eventualità, ma nel caso da lui studiato si trattava di una intera famiglia affetta da ittero cronico un membro della quale, a differenza degli altri ammalò tardi, più precisamente divenne tardi itterico rispetto agli altri. Qui lo scambio, non era tuttavia possibile, ma si pensi ai casi isolati, che non hanno fratelli, o ne hanno di sani, che non hanno genitori o dei medesimi han perduto precisamente quello che presentava i segni o qualche segno, della malattia, si pensi anche alla possibilità che questa nella sua trasmissione alla discendenza possa aver saltato una generazione, si pensi infine anche che l'ittero per essere molto leggero può anche sfuggire all'osservazione, massime se si tratta di individui ignoranti e poco attenti della loro salute. Anche il primo dei casi nostri sarebbe passato nel novero dei casi acquisiti senza la fortunata circostanza che ci permise di esaminare i suoi figlioletti e quindi tutta la rimanente sua parentela.

Ma nel caso sopra ricordato di Krannhals l'ittero comparso tardivamente era stato preceduto di vari anni dal tumore di milza. La malattia dunque, per quanto non più da vicino indagata, si può pensare esistesse già prima e che con la comparsa dell'ittero non abbia avuto che il suo completamento sintomatologico. Così in realtà si deve ammettere sia anche avvenuto nei casi miei. Difatti nessuno dei soggetti miei, figli di itterici, che fosse al di sotto dei 20 anni è itterico, ma di cinque, due presentano milza grossa e diminuite resistenze globulari, un terzo milza grossa, le resistenze globulari non essendo state ricercate, un quarto diminuite resistenze globulari, milza in limiti normali, ma il fegato aumentato di volume e di consistenza, un quinto infine apparve del tutto sano. Tenuto conto che nei genitori l'ittero era comparso verso il 25° anno d'età è lecito di argomentare che anche nei giovanetti si verificherà la stessa cosa, vale a dire, che la malattia presente ora con vari dei suoi componenti ma senza ittero, potrà completarsi più tardi con l'aggiunta di quest'ultimo sintomo.

La mancanza dell'ittero nel quadro della malattia, la possibilità, dunque, che la medesima possa decorrere, almeno per un periodo di tempo più o meno lungo, senza questo sintomo giudicato come fondamentale, in ogni modo più appariscente di ogni altro, è un altro fatto importante risultato alla nostra osservazione.

Non del tutto nuovo tuttavia. Già nella nostra Clinica era stato osservato un caso che vi fu in osservazione a lungo, per ben tre volte, a distanza di anni l'una dall'altra, le prime due con la diagnosi di malattia di Banti. Nella terza fu posta la diagnosi di ittero em. cronico per la presenza dell'ittero insediato già da vari



mesi con acoloria e per la diminuzione constatata delle resistenze globulari. All'autopsia milza congesta, eritrofagica, con scarsa fibradenia. Di un altro caso, simile questo molto ai miei, perchè figlio di madre itterica splenomegalica, parla Chauffard e un caso simile si trova nella letteratura descritto da Armand-Delille e Feuillié. Questi due ultimi AA. usano per la prima volta il termine diagnostico di ittero em. frusto.

Le difficoltà diagnostiche che casi simili possono presentare son facili a concepirsi e senza l'esame del sangue si comprende di leggeri anche come la diagnosi di malattia di Banti sia inevitabile. È per ciò più che probabile che la statistica clinica di quest'ultima sia stata in qualche misura, arricchita da casi impropri come questi. Ma anche dopo l'esame del sangue, e dopo la constatazione della fragilità globulare dimenticando per un momento che in casi, riconosciuti in ogni modo come molto rari, il fenomeno può anche mancare, la diagnosi giusta può ancora sfuggire ove l'anamnesi non riesca a rintracciare nella parentela altri malati similari, ma con ittero. È così probabile che i casi descritti da Ravenna, con la diagnosi di *anemia splenomegalica con fragilità globulare* sieno in realtà da attribuirsi all'ittero emolitico.

Qui si presenta opportuna una domanda. Gli itteri em. incompleti per la mancanza della tinta itterica son destinati a completarsi più o meno tardi, come sembrerebbe dimostrato dai casi miei, o possono decorrere durevolmente senza ittero?

La risposta, forse, può essere affermativa anche per la seconda parte della domanda se si tien conto dei risultati dello studio di una seconda serie di famiglie affette di itterizia famigliale, fatto dal Ceconi e che sarà da altri a suo tempo fatto pubblico. Qui troviamo in una famiglia il padre e due figli con milza grossa a fragilità globulare ma senza ittero, il padre avendo raggiunta l'età di anni 60. A rigore, il fatto non dimostra che la malattia possa decorrere durevolmente senza ittero, per il momento dimostra soltanto che può decorrere molto a lungo, fin sulle porte della vecchiaia senza che l'ittero intervenga a complicarla, ma nel tempo stesso rende per lo meno molto probabile il pensiero che possa trascinarsi per tutta la durata della vita senza una tale complicazione.

In questa famiglia non è risultato rapporto alcuno tra la durata della malattia, rispettivamente l'età dei soggetti, e l'entità del tumore di milza e in generale di tutta quanta la sintomatologia. Nel padre il tumore di milza era meno cospicuo che nei figli e la tolleranza di fronte alla malattia anche molto superiore che in questi a tener conto dei precedenti patologici accusati dai vari soggetti.

Invece nei casi miei un tale rapporto fu ben palese con una sintomatologia nulla o quasi e tumore di milza poco pronunciato nei soggetti giovani e non ancora itterici. È soltanto con la comparsa dell'ittero che cominciano i sintomi i quali s'imperniano tutti intorno alla debolezza generale, alla facile stanchezza, alla impossibilità di accudire a lavori faticosi e protratti nel mentre la milza è sempre più grossa col progredire dell'età e al tumore di milza in qualche caso si aggiunge anche l'aumento di volume del fegato. L'ittero in tutti i casi miei si è dimostrato leggero, a volte appena pronunciato e rilevabile soltanto in corrispondenza delle sclere, il colorito della cute essendo quello che con frequenza si osserva in soggetti abituati al lavoro all'aria aperta ed al sole. Oscillazioni nell'intensità della tinta itterica fu-



rono osservate da tutti i soggetti come conseguenza di cause diverse, anzitutto della fatica e di strapazzi dietetici, a volte anche senza causa alcuna apprezzabile. Non infrequentemente l'esaltamento della tinta itterica è preceduto o accompagnato da una sensazione molesta di peso, di pressione a volte anche di vero dolore, ora continuativo, ora a fitte in corrispondenza degli organi ipocondriaci, più spesso in corrispondenza della milza. Questo insieme di fatti molto da vicino ricorda come ho già ricordato le così dette *crisi di deglobulizzazione* che fanno parte del quadro sintomatologico dell'ittero emolitico le quali non avrebbero fatto difetto anche nei casi nostri per quanto in forma attenuata, a volte anche abortiva.

L'ittero nei casi nostri, come in generale in tutti i casi di ittero em. cronico, non si mostrò mai accompagnato da alcuna molestia soggettiva, le feci si furono sempre normalmente colorate e nelle urine mancarono sempre i pigmenti biliari, mentre non mancò invece l'urobilina, non costantemente tuttavia nei casi non itterici.

Epatomegalia notata in due casi, dei quali uno itterico (oss. VI) e uno non itterico (oss. VIII).

Nel sangue non mancarono tutti i segni che sono più o meno caratteristici della malattia e che contribuiscono alla sua diagnosi. Un vero stato anemico non fu riconosciuto in nessuno dei soggetti, ma in tutti furono viste in proporzioni diverse emazie granulofilamentose con lieve traccia di anisocitosi (microcitemia). Diminuzione delle resistenze globulari in tutti i casi, in nessuno tuttavia di grado molto elevato. Bilirubinemia in tutti i soggetti itterici urobilinemia in qualcheduno soltanto. Bilirubinemia in nessuno dei giovani non itterici, urobilinemia in uno soltanto nel quale una ricerca precedente era stata negativa. Le varie prove di emolisi tutte negative, soltanto in qualche caso risultò positiva l'isoemolisi per le emazie di altri malati, massime di forme anemiche, anche consanguinei. L'autoagglutinazione ora positiva, ora negativa. Prove di Donath e Landsteiner sempre negative. R. W., sempre negativa.

Per quanto si riferisce all'esame fisico dei miei soggetti, fatti di qualche importanza non son risultati a carico degli organi interni, tranne nei riguardi della milza e del fegato di cui sopra è stato detto. In tutti i soggetti, ma specialmente nei giovani, fu notata una micropoliadenia cervicale. Nei medesimi anche lo sviluppo corporeo sembra alquanto arretrato, a paragone dei genitori anche se itterici. Si tratta di soggetti mingherlini, deboli, poco resistenti alle fatiche anche se piccole, facili alle epistassi. Si direbbe che la malattia nel diffondersi nella discendenza è cagione di conseguenze sempre maggiori, come del resto risulta anche dalla aumentata mortalità di cui più sopra è stato fatto cenno.

\* \* \*

Qualche cenno nei riguardi della patogenesi dell'ittero em. e delle lacune e dei dubbi ancora consentiti di fronte alle interpretazioni in proposito suggerite e adottate, non sarà forse del tutto fuor di proposito.

Premetto intanto che la designazione di ittero em. non può non sembrare alquanto impropria una volta riconosciuto che l'ittero, non è il sintoma più costante



della malattia e che può mancare e non di rado si trova di fatto mancare in un numero abbastanza notevole di casi. Di 15 casi di fatto studiati (8 si riferiscono allo studio attuale, 7 ad altro gruppo di famiglia di cui sarà da altri riferito) ben 8 non si mostrarono itterici, pur presentando tutti gli altri segni caratteristici della malattia vale a dire, il tumore di milza e la fragilità globulare. Meglio dunque abbandonare una denominazione che si fa forte di un sintoma che può mancare con tanta frequenza e sostituirla con l'altra, già proposta dal Banti, di *splenomegalia emolitica* la quale si diparte da un concetto di patogenesi ormai dai più accettato, per quanto non sfugga a qualche obiezione, come più oltre sarà detto e meriti perciò di essere accolto con qualche riserva. Che l'emolisi di fatto non abbia importanza assoluta nella genesi della malattia non è chi possa dubitare, tanto sono in proposito espliciti i dati clinici e anatomo-patologici. La questione è di sapere se nell'emolisi noi dobbiamo vedere il *primum movens* e se la milza sia il solo organo che si deve considerare parte in causa. E anche affrontato questo primo punto e risolto, e sappiamo che ciò è di già avvenuto, in vario senso tuttavia da parte dei vari AA., il meccanismo va ancora scrutato, in taluni suoi particolari, massime ne riguardi dell'ittero, il cui comportamento insolito, senza alcuno dei comuni sintomi soggettivi della colemia, e senza comparsa di pigmenti biliari nelle urine, merita molta attenzione. Anche in quest'ultimo proposito spiegazioni varie son state affacciate, quali respinte, quali ammesse, ma anche le più favorite una volta riguardate da vicino, non risultano convincenti a pieno come vorrebbero parere e lasciano il dubbio che nei riguardi della formazione dell'ittero, come del resto di tutta quanta la patogenesi della malattia, non sia noto ancora tutto quanto occorre per consentire l'abbandono di ogni riserva.

Furono i felici risultati delle prime splenectomie che fecero credere essere la milza il fulcro della patogenesi della malattia. Il principio come tutti sanno non era nuovo, rappresentava anzi quanto c'era di più vecchio nella storia dell'ittero em, lo studio della quale cominciò precisamente con una simile interpretazione (Minkowski), abbandonata di poi per altra che parve più suggestiva e convincente. Il tentativo terapeutico chirurgico fu inaugurato da Vaquez e Giroux e non fu fortunato perchè il paziente mancò per pneumonite subito dopo l'operazione. Fu ripetuto con esito migliore da Umber e da Banti i cui casi son ricordati nella letteratura come guariti, e dal Micheli il cui caso contribuì di certo più di ogni altro, per la precisione dello studio e per la guarigione che parve completa e duratura, ad accreditare la dottrina splenogenetica dell'ittero em. In seguito le splenectomie per ittero em. si fecero numerose, non tutte naturalmente essendo consegnate nella stampa medica e di quelle che vi figurano non tutte essendo state studiate a fondo non soltanto nelle conseguenze immediate dell'atto operatorio, ma anche nelle lontane.

Ma i risultati non sembrano aver risposto del tutto alla previsione. Non pochi dei casi non essendo guariti del tutto in seguito all'ablazione della milza malata, ma soltanto migliorati, è avvenuto che la dottrina in questione sia rimasta alquanto scossa nel suo assolutismo.

Infatti a voler riassumere l'esperienza che si trae dalla cura chirurgica dell'it-



tero em., dai casi di Antonelli, Fiori, agli ultimi di Grote e di Satta, passando per quelli di Griffin e di altri AA., occorre di convenire che le guarigioni complete sono molto rare. Il miglioramento dei sintomi in seguito alla splenectomia è costante, massime di quelli generali, ma la loro scomparsa totale non si verifica quasi mai. La composizione del sangue nei soggetti che presentano anemia più o meno pronunciata migliora, a volte di molto, così da ritornare alla norma o quasi, anche il senso di debolezza e di facile stanchezza per occupazioni anche non faticose, migliora notevolmente, magari cessa del tutto, le crisi di deglobulizzazione con tutta la sintomatologia che le accompagna, la quale in singoli casi assume anche carattere di una non indifferente gravità, in generale non si ripetono più, senza che questa sia tuttavia la regola, potendo ripetersi, anche nella maniera più grave e pericolosa per la vita, l'ittero alla sua volta può dissolversi completamente o per lo meno ridursi in molto modeste proporzioni, le resistenze globulari si rifanno normali, più spesso tuttavia rimangono più o meno al di sotto della norma, nel maggior numero dei casi anzi punto modificate dall'atto operatorio. Merita attenzione il fatto che la fragilità globulare sembra essere il segno morboso più tenace di fronte alla splenectomia. In vari casi la salute sembra riacquistata al completo e i soggetti operati si comportano come dei sani, ma la fragilità permane anche dopo vari anni, così che è lecito di pensare che mai più avrà a sparire. Niente ancora ci permette di pensare che sulla base di questo residuo ematologico della malattia questa possa col tempo ripristinarsi più o meno al completo, ma di certo la cosa non deve essere considerata come improbabile. Interessante intanto di sapere che il caso del Micheli che per circa tre anni sembrò il più fortunato fra gli splenectomizzati perchè la guarigione si dimostrò di fatto completa con la scomparsa assoluta di tutte le alterazioni del sangue, la fragilità globulare compresa, questa da alcuni anni va ripristinandosi e facendosi sempre più pronunciata, pur rimanendo le condizioni della salute ottime sotto ogni riguardo.

A parte questo caso, molto importante in ogni modo, anche perchè meglio di ogni altro a lungo seguito dopo l'atto operatorio e nel quale il ritorno aggressivo della malattia che non possiamo sapere quale ulteriore svolgimento potrà assumere, potrebbe anche essere messo nel conto di una milza succenturiata che fu veduta durante l'operazione, e lasciata in sito, possibilità questa che lo stesso A. non ha mancato di ventilare, molti se non proprio tutti gli altri dimostrano, con un numero maggiore o minore di elementi di fatto, che con la splenectomia non sono state allontanate tutte le manifestazioni della malattia.

Sul fatto richiamò l'attenzione specialmente il Ceconi il quale ammise che la spiegazione poteva forse essere utilmente indagata ammettendo che la milza non fosse il solo organo emolitico responsabile della malattia ma che altri potessero collaborarvi fin dal principio, fin dall'inizio dunque della sintomatologia, o successivamente nell'ulteriore svolgimento della medesima. Funzione emolitica hanno, come è noto, le ghiandole linfatiche, il fegato nei riguardi delle cellule stellate di Kupffer e il midollo osseo. Per dati di sua osservazione, armonizzanti anche con quanto da altri era stato descritto (Vaquez, Guizzetti, Marchiafava Nazari e Oettinger),



pensa il Ceconi che sieno in proposito da incolparsi le ghiandole linfatiche. Con una tale ammissione varie cose possono avere spiegazione. Anzitutto il fatto, dirò così, globale che, asportata la milza, permangono in varia misura la sintomatologia e i segni ematologici più caratteristici della malattia. Se noi ammettiamo che la malattia possa essere limitata alla milza, oppure in varia misura estesa alle ghiandole linfatiche e che oltre che a queste possa esserne partecipe anche il fegato e magari anche il midollo osseo, se ammettiamo anche che l'ammalare di tutti questi organi possa non essere sempre contemporaneo, ma successivo, e che l'alterazione in ogni modo possa anche rimanere accantonata soltanto nella milza o in questa e nelle sole ghiandole linfatiche, troverebbero spiegazione anche altre particolarità della malattia anzitutto l'intensità diversa della medesima da caso a caso, il suo intensificarsi col tempo, e il suo completarsi nei singoli casi. E si spiegherebbe nel tempo stesso perchè la splenectomia in casi singoli possa indurre guarigione completa, in altri invece soltanto parziale dei sintomi e perchè anche guariti i medesimi del tutto, possano eventualmente riprodursi e rinnovare in parte o in tutto la malattia.

Naturalmente una tale costruzione patogenetica si fonda su presupposto che la malattia riposi tutta sull'emolisi e sieno perciò da chiamarsi in causa gli organi emopoietici solo in quanto hanno anche proprietà emolitiche e queste possano esaltarsi in forma patologica. Secondo un'opinione abbastanza corrente, la milza anche in condizioni normali eserciterebbe questa sua funzione in due tempi, in un primo tempo preparando le emazie, sensibilizzandole per così dire al loro passaggio attraverso l'organo, in un secondo distruggendole previa fagocitosi. La diminuita resistenza delle emazie nell'ittero em. sarebbe la conseguenza dell'azione della milza sulle medesime in un primo tempo, per opera di speciali emolisine, secondo pensa qualche A., che saturerebbero l'emazia e la renderebbero con ciò pronta per la dissoluzione. In verità la prova dell'esistenza di queste emolisine, non ostante l'opinione autorevole di Nolf, non è ancora stata data, esse rimangono per ciò nel campo dell'ipotesi avendo qualche sostenitore (Gilbert, Chabron e Bernard) e decisi demolitori (Chard, Foix e Salin, Widal, Abrami e Brulé, Kindborg e Cain, Rondoni e Goretti). Anche Micheli come pure Ceconi in due casi splenectomizzati non riuscirono con gli estratti di milza a dimostrare la presenza di emolisine ne *in vitro*, nè con l'iniezione negli animali. Nel campo delle ipotesi dovrebbe perciò esser considerata anche la funzione della milza malata di diminuire in un primo tempo la resistenza dei globuli, dato che questa funzione debba essere attribuita a una emolisina. Non è escluso tuttavia che i mezzi di cui si serve l'organo per danneggiare le emazie sieno altri, se è vero che il sangue reduce dall'organo per la via delle vene spleniche si dimostri meno resistente nei suoi elementi rossi che non quello che vi è portato dalle arterie, opinione questa che non è rimasta senza obiezione (Chalier e Chorlet). Ma anche in questo caso resta sempre da spiegare come dopo la splenectomia la fragilità globulare resti tanto spesso imm modificata, quando sappiamo per i risultati dell'esperimento, risultati invero non troppo concordi, che anche in condizioni fisiologiche l'ablazione della milza porta a un aumento delle resistenze globulari. Si spiega soltanto in una maniera, quando si vo-



glia tener fede all'emolisi come *primum movens* della malattia, ammettendo che la milza non sia il solo organo che meriti di esserne incolpato. L'altra spiegazione che la milza primitivamente ammalata influisca sinistramente sul midollo osseo e lo induca a produrre emazie scadenti e con potere osmotico deficiente e che tale sua azione sul midollo per la intensità o per la durata sia tale da rimanere la eritropoiesi snaturata per sempre e indipendente dalla milza, tale dunque da sopravvivere anche una volta questa allontanata, rappresenta una ipotesi che non si può nemmeno chiamare positiva, non avendo alcun fatto positivo o semplicemente presuntivo in suo favore.

A guardare dunque freddamente nella questione dell'ittero em., dopo vagliate con senso critico le ragioni ideali e ipotetiche che tendono a vedere nella patogenesi della malattia soltanto l'emolisi e a renderne responsabile soltanto la milza, dobbiamo concludere che i dubbi in proposito non risultano del tutto superati. Ond'è che noi ci troviamo di fronte a due opinioni che possono quasi con altrettanta giustificazione esser sostenute. La prima è quella su cui abbiamo più sopra insistito, che la milza non sia l'organo unico emolitico in giuoco nella patogenesi della malattia e che altri vi collaborino, con maggiore probabilità le ghiandole linfatiche, secondo pensa il Ceconi. La seconda considera la lesione della milza e quella eventuale accompagnatoria delle ghiandole linfatiche come secondaria, primitiva essendo la fragilità globulare in causa di una incapacità formativa del tessuto eritropoietico. Quest'ultima opinione la quale rappresenta un ritorno a un modo di vedere che ebbe già molta fortuna ma che sembrava ora del tutto abbandonato, restituisce la milza nella modesta posizione di tumore « spodogeno » nel senso di Ponfiek ed eleva la fragilità globulare alla dignità massima nella catena patogenetica della malattia. Naturalmente elementi presuntivi, vale a dire più o meno ipotetici, si trovano tanto nell'una maniera di vedere che nell'altra le quali, ripeto, mi sembrano attendibili in grado uguale. La fragilità globulare, che è la fonte della maggior parte dei dubbi, tiene una sicura posizione nell'una come nell'altra. Essa, in altre parole, può esser considerata come la conseguenza di un difetto di formazione come anche la conseguenza dell'azione nociva della milza o delle ghiandole linfatiche, un primo stadio dell'azione emolitica da questi organi esercitata, considerata la medesima nell'ittero em. sia come un esaltamento o come un traviamiento della funzione loro fisiologica.

L'ittero, com'è noto, presenta nella malattia di cui ci occupiamo un comportamento insolito, misterioso non poco. Esso è dovuto ai pigmenti biliari che si rinvencono nel circolo, ma non nelle urine le quali sono invece di regola ricche di urobilina, e non è accompagnato da nessuna delle comuni molestie soggettive della colemia. Abbiamo anche visto come in casi non tanto rari esso possa mancare anche a lungo, magari per tutto il decorso della malattia ed è questo un altro elemento che merita spiegazione.

Non è qui il caso di ricordare tutte le opinioni espresse dai vari AA. con l'intendimento di interpretare la maniera con cui si forma l'ittero nella malattia di cui ci occupiamo. Ci fermeremo su quella che ha raccolto il favore dei più, e che general-



mente è anche adottata, secondo la quale l'ittero in questione è da considerarsi come pleiocromico, ma non spiega del resto perchè la bilirubina rimanga bloccata nel rene e non passi nelle urine, nè perchè manchino i sintomi comuni soggettivi della colemia. La spiegazione di un tale comportamento ha portato in campo, com'è noto, altre opinioni sulle quali non conto di fermarmi.

La mancanza dell'ittero che si verifica temporaneamente o durevolmente in taluni casi potrebbe dimostrare che la malattia è in sull'inizio e si svolge in maniera molto favorevole, con una mitezza grande di sintomi. In altre parole, poca emolisi e per ciò poca o punta pleiocromia e quindi assenza dell'ittero. Sarebbero quindi questi i casi particolarmente leggeri dell'ittero em.

Una tale interpretazione nella sua semplicità estrema non manca di qualche appoggio. In realtà in cotesti casi la sintomatologia suole svolgersi in maniera speciale favorevole, a volte anche non avvertita o quasi. E negli splenectomizzati quando si ha la fortuna di vedere eliminato l'ittero essa si riduce a un minimo molto bene tollerato. I casi, dunque, senza ittero, si devono considerare tra i più leggeri della malattia, nei quali l'emolisi o non si verifica o si verifica in così piccola misura da essere prontamente riparato dalla eritropoiesi. Difatti in casi simili insieme all'ittero sogliono anche mancare segni di anemia.

Ma una tale interpretazione, così semplice e piana, non trova sempre riscontro nell'osservazione e la medaglia ha così il suo rovescio. Anzitutto vi sono casi senza ittero in cui la sintomatologia generale è tutt'altro che trascurabile e l'anemia abbastanza profonda (casi di Ravenna e di altri); in generale l'ittero non è sempre in rapporto con l'entità della sintomatologia generale e con la intensità dell'emolisi. È specialmente fra i casi così detti *famigliali o congeniti* che l'ittero suole essere massimo mentre la sintomatologia è minima e l'anemia assente o quasi. I casi miei in verità non rispondono a questo comportamento, ma il medesimo deve essere tuttavia frequente se gli AA., vi insistono senza riserva e lo indicano anche come differenziale con quanto si verifica nell'ittero em. acquisito.

Ma anche fra i casi gravi o relativamente gravi con crisi di emolisi più o meno frequenti e con stati anemici transitori o duraturi più o meno profondi l'ittero, per quanto oscillazioni evidenti non manchino, in rapporto con le crisi di deglobulizzazione, può esser leggero, anche molto leggero. Due casi tra quelli da me pubblicati in passato di ittero em. acquisito, ambedue con anemia gravissima, in uno con tutti i segni ematologici dell'anemia perniciosa e fragilità globulare in più, nell'altro con parossismi di emoglobinuria o equivalenti di urobilinuria, hanno presentato costantemente nel loro lungo soggiorno nella Clinica un grado insolitamente leggero di ittero. E se vogliamo per un momento sconfinare dall'ittero em. restando tuttavia nello stesso ordine di idee, restando, cioè, sempre nel campo dell'anemia emolitica, troviamo nell'emoglobinuria parossistica e nell'anemia perniciosa fatti assolutamente corrispondenti: tanto nell'una come nell'altra forma morbosa si osserva emolisi continuativa o per accessi di alto grado, mentre l'ittero si manifesta molto di rado.

L'ittero, dunque, non esprime la gravità della malattia rispettivamente il



grado dell'emolisi. Nè affermare invero che nei soggetti non itterici manchi l'emolisi e per ciò manchi anche l'occasione alla formazione dell'ittero, possiamo con tutta tranquillità. Difatti quale significato avrebbero in questi soggetti e il grosso tumore di milza e l'urobilina nelle urine e quella del sangue da me rinvenuta in uno dei miei casi e le emazie granulofilamentose, e negli splenectomizzati il ripetersi, a volte nella maniera più violenta, della crisi di deglobulizzazione? le cose finora dette permettono per lo meno di sospettare che l'ittero nella malattia in questione non sia pleiocromico, per lo meno che non sia soltanto pleiocromico (Ceconi). Naturalmente una indagine più minuta in proposito ci porterebbe nel campo delle ipotesi più svariate dal groviglio delle quali trarremo quella che attribuisce il fenomeno dell'ittero e un disturbo di funzione della cellula epatica che orienterebbe il suo secreto in parte verso l'interno anzichè verso l'esterno dell'organismo, perchè più suggestiva, per quanto vaga e indeterminata non poco (ittero acatectico o per diffusione di Liebermeister).

#### BIBLIOGRAFIA.

- CECONI. « Clinica med. Italiana », 1914; « Policlinico », 1919.  
SISTO. « Policlinico », S. M., 1915, vol. XXIV (bibliografia).  
BIFFES. « Riforma Medica », 1, 2, 3, 4. 1915 (bibliografia).  
RAVENNA. « Tommasi », 7, 1911.  
SATTA. « Arch. per le Scienze Mediche », 1919 (bibliografia).  
CHALIER e CHARLET. « Journ. d. Phys., ecc. », 1911.  
GROTE. « G. F. Klin. Med. », 86, 3-4.



## II.

OSPEDALE CIVILE DI CASTEL SAN GIOVANNI.

**A proposito di un caso singolare di ittero  
'emolitico splenomegalico operato di  
splenectomia**

per il dott. LIVIO LOSIO, chirurgo primario.

Nella storia degli itteri emolitici, che si suole far risalire al 1900 con la comunicazione di Minkowschi al 18° Congresso di medicina tedesca, una successione di vicende dottrinarie imperniate sopra ipotesi diverse, che si sono con alterna fortuna scambiate il posto nella costruzione di una architettura patogenetica, rappresenta lo sforzo durato alla penetrazione ed alla spiegazione dei complessi fenomeni inerenti allo speciale gruppo di itteri. In tutto il succedersi di ipotesi (tuttora discutibili e discusse) intorno ai problemi di eziologia e patogenesi, una cognizione fondamentale sembra assicurata: ed è che l'ittero si connetta con una aumentata distruzione di globuli rossi. Del quale fenomeno la causa è qualche volta palese ed allora l'ittero si dice secondario; in contrapposto con l'ittero emolitico primitivo o — meglio — eriptogenetico, di cui rimane oscuro il momento eziologico.

La varietà criptogenetica è stata, specialmente in quest'ultimo decennio, oggetto di assidue indagini e di studi particolareggiati, e continua ad affaticare la clinica e la investigazione sperimentale. Ciò malgrado non sono molto diradate le tenebre che avvolgono tale pagina di patologia, dove neppure si vede definitivamente raggiunto un accordo circa la differenziazione delle forme acquisite dalle congenite e famigliali. Pareva invero, al riguardo, preponderare la tendenza di riconoscere alla distinzione dei tipi legati rispettivamente ai nomi di Minkowschi-Chauffard ed a quello di Hayem-Widal, oltre a differenze cliniche ed ematologiche sensibili, anche il carattere più frequente di congenitalità per il primo e di acquisizione più o meno tardiva per il secondo. Il rigore ha fatto respingere dai sostenitori della classifica tutti i tentativi di creazione di sottogruppi, o — meglio — di distacco di alcune forme, a cui alcuni speciali caratteri sembrano dare una speciale fisionomia. Ecco così avversata la proposta del Banti di trarre dai confusi quadri uno che sembra più precisabile nei suoi elementi clinici ed anatomo-patologici, avendo esso da una parte certi rapporti con le splenomegalie primitive o criptogenetiche, e dall'altra certi altri con gli itteri emolitici,



criptogenetici: la forma indicata dal Banti col nome di splenomegalia emolitica.

Ora il Ceconi, in contrasto coi più, risolvendo insieme con questioni fondamentali di eziologia e di patogenesi anche la questione patonomistica, ritiene che la denominazione « splenomegalia emolitica » non solo deve essere mantenuta, ma, resa più comprensiva, deve intestare addirittura quella pagina di patologia che fino ad oggi si usava designare col titolo di ittero emolitico cronico. E ciò il Ceconi ritiene dopo che l'esperienza, tratta dallo studio di parecchi recenti casi, gli ha fatto vedere la frequente mancanza dell'ittero mentre erano presenti tutti gli altri segni più sicuri della malattia. La denominazione di « splenomegalia emolitica » gli sembra « sia stata scelta dal patologo fiorentino con fine intuito quasi col presagio che i confini della malattia avrebbero potuto col tempo allargarsi per dar posto anche ai casi in cui la sintomatologia non apparisse di necessità imperniata sull'ittero ».

La sostituzione di nome (per quanto non si sottragga all'appunto di ricondurre ad una petizione di principio) muove da un concetto fondamentale che sembra informare l'attuale orientamento delle nozioni sulla patogenesi della malattia; la tendenza cioè a riconoscere uno stretto legame fra splenopatia ed emolisi, pur restando incerto se la splenopatia agisca da sola, e pur considerandosi la fragilità globulare solo come un anello intermedio di tutta la catena patogenetica.

Qualunque sia per essere la fortuna della proposta sulla questione patonomistica, essa non coinvolge l'importanza di alcuni rilievi che il Ceconi ebbe la opportunità di fare sul cospicuo materiale offertogli allo studio. Egli ha portato un nuovo, notevole contributo alla opinione che nelle due varietà, congenita ed acquisita dell'ittero emolitico, non si debbano vedere due malattie sostanzialmente diverse: nei casi della varietà familiare recentemente osservati ha trovati indistintamente associati i sintomi clinici ed ematologici ritenuti propri rispettivamente dell'una e dell'altra varietà. E questa comunanza di sintomi il Ceconi aveva già avuto occasione di segnalare anche precedentemente, riferendo su alcuni casi di ittero emolitico acquisito. Nessuna differenza capitale sarebbe ammissibile fra le due varietà; i differenti aspetti sotto cui la malattia può presentarsi trarrebbero la loro ragione in una maggiore o minor frequenza, in una maggiore o minore intensità di segni comuni.

In verità se si ricerca la casuistica dell'ittero emolitico criptogenetico alla luce delle constatazioni fatte dal Ceconi, non si può non riconoscere che la assegnazione dei casi alla forma congenita od alla acquisita non trova un fondamento di cui il valore specifico non sia da mettersi in discussione.

Non la diversità della tinta itterica, che si è usato indicare più pronunciata nell'ittero familiare, e che proprio in casi di tale varietà fu invece trovata lieve; non il volume della milza, che si indica specialmente pronunciato nella malattia a tipo familiare, ma che non ha mancato di offrire proporzioni modeste, mentre grossi volumi furono riscontrati in malati assegnati al tipo acquisito.

Uguualmente passibili di critica sono quegli altri segni che, come le crisi di deglobulizzazione, la fragilità globulare, il fenomeno della auto-agglutinazione



delle emazie, si intesero far valere a base della distinzione. Le crisi di deglobulizzazione, che più frequentemente aggraverebbero le condizioni discrasiche degli itterici della varietà acquisita, non sono per niente eccezionali anche nell'ittero familiare; le resistenze globulari si mostrano diminuite con costanza quasi uguale nelle due varietà; l'auto-agglutinazione venne sovente a mancare nelle forme ritenute acquisite.

Le differenze principali risiederebbero nel grado di anemia. Alla frase felice di Chauffard che i pazienti della varietà designata col suo nome sarebbero « itterici più che malati » vorrebbe stare in contrapposto la constatazione che i pazienti della varietà acquisita sono specialmente degli anemici: ma se vi sono degli « anemici » e dei « meno anemici » rimane sempre da dare ragione del come si possa escludere il carattere di congenitalità per l'un gruppo di malati e come ammetterlo per l'altro.

L'anamnesi non aiuta sempre, quando non favorisca addirittura l'errore; e l'errore poi è pronto se l'anamnesi non può muovere da altro dato più remoto che non sia l'ittero. È oggi accettato che l'ittero può comparire assai tardi, pur procedendo forse la malattia dalla nascita.

E che dire poi del valore diagnostico differenziale che si volle trovare nei risultati terapeutici della ablazione della milza? Intanto si deve osservare che molte incertezze si sollevarono intorno alla qualifica di parecchi dei casi riferiti. La qualifica con la quale essi vennero resi primieramente di pubblica ragione, passò via via per le critiche di più di un censore, orientato secondo pareri ed umori differenti; talchè si è verificato, per così dire, un palleggiamento di questi casi fra l'una categoria e l'altra. Pare inoltre che — pure nell'incertezza lamentata — sia consentita una osservazione, che se dobbiamo credere interamente ai successi comunicati, essi sarebbero rintracciabili sia nelle forme dette acquisite come nelle forme dette congenite. Valgano in proposito i casi di Antonelli, Micheli, Eppinger e Ranzi della varietà acquisita, e quelli di Kahn e di Nobel della varietà congenita; lo studio di Gilbert, Chabrol e Bénard del resto comprova la osservazione.

Non si può infine passare sotto silenzio che le comunicazioni dei successi sono, tutt'altro che raramente, apprestate con qualche fretta e, non affatto eccezionalmente, con quel seducente colorito che ammannisce per successo un semplice miglioramento.

Le poche e principali considerazioni ora rapidamente e molto succintamente esposte riportano, in ultima analisi, la questione del raggruppamento degli itteri emolitici criptogenetici essenzialmente ad un quesito antico, di cui la premessa è la esistenza di una forma accertabilmente congenita o familiare. Cerziorata adunque la premessa; considerato che questa forma non ha altro sintomo — all'infuori del carattere congenito o familiare — che non possa ritrovarsi in tutti gli aspetti dell'ittero emolitico primitivo; constatato infine che nella sintomatologia sono possibili — sia pure con maggiore o minor frequenza — oscillazioni più o meno ampie di grado, il quesito capitale è sempre se, e come, e quando si possa parlare di varietà congenita nel caso che venga a mancare la possibilità



di accertare alla nascita o alla prima infanzia la comparsa della malattia, o di rintracciarne il carattere familiare.

Per intanto il quesito non vede ancora la soluzione definitiva; nell'attesa della quale è d'uopo accontentarci di tener separati vari aspetti dell'ittero emolitico primitivo prestando i segni distintivi a qualche sintomo predominante obbiettivo; quando nel questionario nosografico si dovrà rispondere alla domanda della origine congenita od acquisita si segnerà il dato che la ricerca anamnestica più accurata fornisce, evitando di accomodarlo ai propri personali punti di vista sulle argomentazioni teoriche che si agitano al riguardo.

A siffatta conclusione io mi sono fermato dopo che il caso che io ebbi la opportunità di studiare e di operare mi ha mostrate le grandi difficoltà di una sistemazione basata sopra dati differenziali obbiettivi, precisabili. Scappatoia comoda, vien da dire, ma scappatoia che non compromette nulla; scappatoia che tiene un poco in soggezione la ipotesi, senza disconoscerne affatto l'alto merito di servire talora alla scoperta della verità.

Il caso caduto sotto la mia osservazione non soltanto interessa per il lato clinico della sistematica degli itteri emolitici, ma ancora per la peculiarità dei reperti anatomo-patologici, di cui non ho trovato riscontro fra le relazioni che a me fu dato di rintracciare nella letteratura.

B... L..., insegnante, d'a. 22. Nessuna notizia degna di rilievo nel gentilizio ascendente: il padre è morto per emorragia cerebrale all'età di 66 anni; la madre vive e sta bene.

Vivono 5 fratelli e 4 sorelle, tutti in ottima salute; è morta una sorella, la primogenita, a 12 anni per meningite. La malata è l'ultima dei dieci nati. Ha sempre dimorato in paesi salubri.

Gli unici disturbi sofferti dalla malata sono quelli che ella stessa lega alla malattia attuale, sulla quale venne seriamente fissata l'attenzione soltanto quando nel 1910 la paziente fu presa da febbri a tipo intermittente quotidiano. Però ricorda benissimo che oltre un anno prima — vale a dire all'incirca sui 12 anni di età — ebbe un giorno a chiedere alla mamma « se tutte le altre ragazze avessero nel ventre quella durezza che ella sentiva toccandosi con la mano ».

Alla quale osservazione non venne attaccata importanza in quanto che la ragazza godeva allora di completo benessere ed aveva un aspetto prosperoso.

Le febbri che dettero l'allarme insorgevano d'ordinario con brivido al mattino; seguiva al brivido un aumento moderato della temperatura, che, dopo tre o quattro ore, ritornava alla norma con sudori. Queste febbri insistevano per una settimana, quindi per altra settimana si mantenevano assenti, per ricomparsa la settimana appresso. Le alternative seguitarono per tre mesi senza che lo stato generale della paziente desse altro segno di sofferenza che un lieve impallidimento. Fu il medico a scoprire allora un voluminoso tumore di milza. Il medico stesso informa che venne ripetutamente ricercata con l'esame del sangue l'ameba malarica con risultato negativo. Si credettero tuttavia opportune una cura chininica e, quasi contemporaneamente, una arsenicale e ferruginosa.

Cessate infine le febbri e ripristinato lo stato generale la malata si sentiva tanto bene da poter continuare gli studi: sul tumore di milza però la cura non ebbe effetto.

A 14 anni comparvero i mestruì, che per tre anni furono regolari: successe una sospensione di sei mesi, poi, con la ricomparsa, non vi fu più regolarità; da allora le sospensioni e le ricomparsa si susseguirono a scadenze varie. Contemporaneamente la malata si era fatta un poco pallida, pur conservando buono lo stato di nutrizione.

Nel 1916 fu presa da gravissima ematemesi con perdita tanto copiosa di san-



gue da correre un serio immediato pericolo. Mentre, in conseguenza di ciò la malata, molto prostrata, teneva il letto, fu colta da pleurite destra, che decorse benignamente e che protrasse la degenza a letto per oltre un mese. Un paio di mesi più tardi la paziente, sottoposta a cure generali assidue, si rimetteva. Da allora non ebbe più emorragie gastriche, ma seguì una certa facilità alle epistassi ed alle perdite di sangue dalle gengive.

Nell'estate del 1917 apparve un ittero, preannunciato ed accompagnato da qualche vago disturbo gastrico. Le cure dietetiche e medicamentose sortirono un effetto parziale sull'ittero, il quale, per quanto diminuito, si mantenne sotto forma di una pallida suffusione della sclera e della pelle. Intanto la milza era cresciuta di volume e le urine erano diventate apprezzabilmente scure. Iniziava così un periodo nuovo della malattia. Di tratto in tratto, senza cause apprezzabili, a periodi variabili di due, tre e quattro mesi, la tinta itterica si accentuava bruscamente, preannunciando la propria accentuazione con difficoltà alle digestioni e con moderato dolore tensivo della regione ipocondriaca sinistra. Dopo dieci, quindici giorni la tinta gialla si attenuava di nuovo. Mai si accompagnava alla itterizia prurito.

Ripetuti esami di sangue eseguiti e fatti eseguire dall'egregio collega che teneva in cura la malata — ed alla cortesia del quale debbo le importanti notizie — dimostrarono un modico grado di anemia.

Il 3 ottobre 1916 la conta dei globuli dava 3,950,000 rossi e 6400 bianchi; il tasso emoglobinico segnava 80:

Il 12 novembre fu interrogata la reazione di Wassermann, che diede responso negativo.

Il 12 luglio 1917 un nuovo esame di sangue scopriva la presenza di emazie granulo-filamentose nella proporzione di 3000 per mmc., e la ricerca della resistenza globulare indicava una massima di 0.38.

Sulla fine del 1917 le accentuazioni accessuali dell'ittero condussero ad una tinta più carica e le attenuazioni intervallari presero ad essere meno marcate. Da questa epoca la malata cominciò a risentire un decadimento sensibile delle forze: in 5 mesi è diminuita di 6 kg. di peso.

Furono fatte cure generali, fu tentata la terapia opoterapica epatica e splenica, fu fatto un trattamento con raggi X: tutto ciò con scarsi e transitori effetti sullo stato generale, con nessun effetto sul comportamento dell'ittero.

Il 28 maggio 1918 entra in ospedale.

La malata è alta, ben conformata; in condizioni di nutrizione generale ancora discrete. Presenta una tinta itterico-pallida ben evidente della cute e delle mucose visibili; temperatura normale; polsi 80-84 normali.

Nulla all'esame del capo e del collo.

Al petto: normali i reperti plessici a destra; a sinistra invece innalzamento di quasi due dita trasverse del margine polmonare sulla ascellare anteriore e riduzione della sua escursione.

Normali del resto i reperti ascoltatori nell'ambito polmonare tanto a destra che a sinistra.

All'esame del cuore: rumore dolce di soffio alla punta e sulla polmonare. Nulla all'esame della colonna vertebrale e degli arti: nessuna apprezzabile alterazione delle ghiandole linfatiche accessibili all'esame esterno.

L'addome è asimmetrico per prominenza della metà sinistra. La fossetta epigastrica scomparsa; la regione si è fatta pianeggiante.

Il fegato deborda di un dito trasverso dal margine costale sulla emiclaveare: se ne palpa il margine che è regolare e di normale consistenza. Si può seguire il suo decorso verso la regione epigastrica, dove si rende molto ben apprezzabile essendo sospinto e mantenuto accollato alla parete addominale da un voluminoso tumore di milza.

La otusità epatica relativa risulta nei confini normali.

La metà sinistra della cavità addominale è occupata da un grossissimo tumore di milza, che dalla regione ipocondriaca si protende in basso e medialmente; supera la linea mediana passando a 3 cm. a destra dell'ombelico, si avvicina con l'ampia curva del suo polo inferiore all'arcata femorale ed alla cresta



iliaca distandovi di 5-6 centimetri, si asconde nel fianco svasandolo; presso al polo inferiore il margine mediale si avvalla in una incisura ben avvertibile. Il limite superiore della ottusità relativa toracica del tumore splenico si proietta all'altezza del margine inferiore della 6<sup>a</sup> costa sulla ascellare media. La superficie del tumore è liscia, regolare, i suoi margini chiaramente tondeggianti e tozzi; la consistenza è fibrosa. La mobilità respiratoria può dirsi nulla; scarsissima spostabilità passiva nel senso trasversale. Leggera dolenzia alle pressioni.

30 maggio. — Esame del sangue: Emometria (Fleischl) 76; globuli rossi 3,594,000; valore globulare 1.05; globuli bianchi 6600; lieve anisocitosi e lieve policromatofilia; rare emazie nucleate del tipo normoblastico; globuli rossi a reazione granulo-filamentosa 5 %. Linfociti piccoli e medi 21 %, grossi mononucleari e forme di passaggio 3 %, polinucleari neutrofilo 72 %, eosinofili 3 %, mastzellen 0.8 %. Negativa la ricerca dell'ameba malarica. Reazione di Wassermann negativa. Resistenza del sangue *in toto* secondo il metodo di Viola:  $R_I$  0.38- $R_{II}$  0.42- $R_{III}$  0.50.

Orine: quantità 1400-1600, di color bruno, con tracce di albumina; accentuata reazione dell'urobilina; assenza di pigmenti biliari.

All'esame microscopico del sedimento si riscontra qualche cellula grande, granulosa, di forma irregolarmente cubica, a nucleo rigonfio, chiaro, ovalare. Urea 22 gr. con dieta acarne.

Feci pastose a tinta giallo-verdastra che si fa intensa dopo breve esposizione all'aria: sull'estratto con alcool amilico reazione molto accentuata dello stercobilinogeno (metodo Gilbert e Herscher).

L'ammalata si sente demoralizzata, infiacchita, disturbata assai dalla sensazione di tensione addominale, talvolta dolorosa. Ha con facilità sangue dalle gengive quando fa la toeletta della bocca.

Si somministrano quotidianamente tre gr. di cloruro di calcio per bocca e si pratica una iniezione giornaliera di 10 cc. di siero di cavallo nei due giorni precedenti l'atto operativo.

Operazione l'8 giugno — Eteronarcosi. Laparotomia pararettale laterale sinistra, dal margine toracico fino all'altezza della linea bispinosa. Un largo e sottile lembo di epiploon vela la superficie splenica: lo si scosta. La superficie splenica appare liscia, leggermente ed uniformemente opacata, sensibilmente spessa e tesa. La mano d'opera può liberamente scivolare sulla faccia convessa e sulla metà anteriore della faccia concava dell'organo; incontra invece un ostacolo resistente in corrispondenza del polo superiore e sulla metà posteriore della faccia concava. Il polo inferiore, che è libero, viene esteriozzato; quindi con delicate trazioni in vario senso si riesce ad esporre il terzo inferiore del peduncolo e la parte libera del margine posteriore. Il peduncolo è straordinariamente esteso in altezza e piuttosto corto; i suoi foglietti, molto lassi, raccolgono un intricato mazzo di vasi venosi della grossezza di un dito indice, serpigginosi e turgidissimi tanto che sembrano per scoppiare; l'arteria seppellita fra queste grosse vene trasmette vivaci pulsazioni. Un enorme vaso venoso di calibro pari al diametro di un dito pollice esce dal margine posteriore, si dirige in alto e all'indietro verso la coda del pancreas: si isola per il maggior tratto possibile, si seziona fra due robuste allacciature. Viene così facilitata una più larga esposizione del peduncolo. Ad uno ad uno i vasi vengono isolati per buon tratto, centralmente allacciati con robusti lacci in seta, occlusi con Klemmer presso la milza e vicino ad essa sezionati; rimane in tal modo un buon peduncolo a garanzia della fissità del laccio. Man mano ne procede la liberazione, l'organo vien tratto fuori: questa estrinsecazione è specialmente favorita dalla sezione della grossa arteria, il cui moncone beante presenta un calibro paragonabile a quello della femorale superficiale. Anche il legamento frenico-splenico è sede di vasi abbastanza voluminosi che vengono allacciati separatamente.

L'organo non è più trattenuto che da una briglia cordoniforme tesa fra polo superiore e volta diaframmatica; riesce abbastanza agevole di allacciarla e sezionarla. Toeletta della grande loggia rimasta vuota. Una attenta ispezione diretta alla ricerca di organi succentoriati risulta negativa. Sutura a strati della parete addominale.



Nel decorso post-operativo la temperatura massima si è verificata la sera del giorno seguente l'atto operativo con 37,9: indi apiressia. In 12<sup>a</sup> giornata si tolsero i punti cutanei: guarigione operatoria.

Al secondo giorno le urine si erano già fatte più pallide e la reazione della urobilina era in forte diminuzione; si aveva invece il 2 1/2 per mille di albumina con qualche cilindro granuloso. Al terzo giorno riapparve la tinta bruna delle urine nelle quali si rese evidente la reazione di Gmelin per i pigmenti biliari; il dì seguente l'ammalata presentava una accentuazione del colorito itterico. Quattro giorni appresso l'ittero si attenuava, e la reazione di Gmelin indeboliva; contemporaneamente diminuiva il tasso albuminico. Il 24 Giugno era scomparso totalmente l'ittero, erano scomparsi i pigmenti biliari, era appena sensibile la reazione della urobilina e la albumina ridotta ad una leggera nubecola.

Un esame di sangue eseguito il 18 giugno ha dato i seguenti risultati: Emometria 72. Globuli rossi 4,184,000. Valore globulare 0.86. Globuli bianchi 7,200. Linfociti piccoli e medi 24 %, grandi mononucleari e forme di passaggio 1 %, polinucleari neutrofili 72 %, eosinofili 2 %, mastzellen 1 % — Anisocitosi lievissima, rare emazie nucleate, globuli rossi a reazione granulo-filamentosa 3 %. Resistenza del sangue *in toto*: R.I 0.30, R.II 0.36, R.III 0.48.

L'esame del sangue venne ripetuto il 6 luglio. Emometria 72. Globuli rossi 4,400,000, Valore globulare 0.82. Globuli bianchi 9,700. Linfociti piccoli e medi 22 %; grandi mononucleari e forme di passaggio 8 %, polinucleari neutrofili 67 %, eosinofili 0,6 %, mastzellen 2 %. Globuli rossi a reazione granulo-filamentosa 1 %. Resistenza del sangue *in toto* R.I 0.30, R.II 0.38, R.III 0.48-0.50.

La reazione della urobilina nelle urine appena accennata; la reazione dello stercobilinogeno sull'estratto con alcool amilico molto pallida.

L'operata è dimessa il 7 luglio: si sente molto migliorata. Al 18 ottobre è aumentata di 9 kg. di peso, sta bene, ed è sempre senza ittero.

La milza vuota di sangue pesa 2250 gr. Ha superficie opacata, liscia. Capsula ispessita; sostanza piuttosto resistente al taglio; superficie di taglio rosso-viva; sezioni beanti di vasi di vario calibro; succolenza scarsa.

Strisci di sangue splenico esaminati sia a fresco, sia colorati non forniscono reperti degni di particolare rilievo in confronto ai reperti ematologici già registrati: una relativa maggiore abbondanza di eosinofili costituisce la essenziale differenza. Esame bacterioscopico dello striscio (Ziehl, Gram) negativo.

Per l'esame isto-patologico mi servirono le fissazioni in alcool, formalina, Zenker, Helly, e le colorazioni secondo Sternberg-Giemsa, Assmann-May-Grünwald, Ciaccio, Van Gieson, Weigert, Bielschowsky-Levi, nonché i metodi di Ziehl e di Gram per la ricerca di microrganismi.

Tre fatti salienti offre la osservazione di insieme: un ispessimento della trama trabecolare, una iperplasia dei cordoni con conseguente considerevole riduzione dei seni, e la mancanza di quello stato congestizio della polpa che nella gran parte di itteri emolitici splenomegalici consegnati nella letteratura ha costituito uno dei principali e più costanti rilievi.

I follicoli sono nettamente visibili, e la loro proporzione numerica sembra normale, come normali appaiono il loro sviluppo ed i caratteri degli elementi cellulari costitutivi.

Gli elementi cellulari compresi nelle maglie del reticolo dei cordoni poco offrono di veramente significativo. I globuli rossi hanno conservati i caratteri morfologici e cromatici normali; vi si frammischiano pochi nucleati a tipo normoblastico. Delle cellule bianche la gran parte è rappresentata da linfociti. Disseminati con una relativa abbondanza sono i polinucleati eosinofili: qua e là si incontra qualche scarso mononucleato con abbondante protoplasma neutrofilo. Rare sono le cellule pigmentifere, mentre è invece alquanto diffuso il pigmento sotto forma di granuli extracellulari raccolti con qualche predilezione nelle vicinanze dei vasi. Rarissimi i macrofagi globuliferi.

Il reticolo di sostegno, messo in evidenza speciale con la impregnazione argentea, mostra un discreto ispessimento tanto nei cordoni che nei follicoli; nei primi con prevalenza. Mancano fenomeni di fibro-adenia.

Le fibre elastiche, seguendo le vicende del connettivo, appaiono più abbondanti laddove la trama trabecolare è più ispessita.



Il reperto precipuamente importante — anzi, potrebbe dirsi, il solo importante — è costituito da alterazioni vasali: alterazioni che affettano in modo assai diffuso il sistema arterioso parenchimale conferendo ai vasi colpiti aspetti un poco differenti per quanto si tratti in ogni caso di alterazioni a tipo degenerativo localizzate esclusivamente nella tonaca media.

Le sezioni dei vasi si presentano notevolmente spesse, ed offrono chiara la distinzione delle tonache; dell'aumento di spessore è responsabile la media; la intima e l'avventizia sono normali o leggermente assottigliate.

Nelle arteriole di maggior calibro l'assottigliamento dell'intima è abbastanza appariscente: non vi si accompagnano lesioni strutturali. Con esso fanno contrasto le notevoli maggiori dimensioni della media, dove spiccano gravi offese sia degli elementi cellulari che della sostanza intercellulare. I primi sono rigonfi, hanno grande nucleo, pallido, vescicolare, con scarsa cromatina; il protoplasma è omogeneo e assai malamente colorabile. La sostanza intercellulare si è trasformata in un intreccio di grosse trabecole, omogenee, splendenti, che delimitano ampi vani dove si alloggiano gli scarsi elementi cellulari. Queste grosse trabecole non assumono la colorazione delle fibre elastiche: si colorano col V. Gieson ora in rosso, ora in rosso tendente al giallognolo. Le fibre elastiche tinte col Weigert, in numero scarso, intrecciano attorno agli elementi degenerati una trama a larghe maglie irregolari.

Nei vasi di piccolo calibro l'alterazione, per quanto meno spiccata, è nei suoi tratti essenziali analoga a quella che colpisce i vasi più grossi. Il lume vasale è spesso deformato dal notevole, irregolare ispessimento della media. Gli elementi cellulari della tonaca sono rigonfi, mal colorabili, con grande nucleo vescicoloso; le fibre elastiche frantumate, colpite da un profondo disordine di distribuzione, prendono male il Weigert.

Ovunque manca qualsiasi segno di reazione periavventiziale.

In rapporto con alcuni focolai di necrosi, di cui ora dirò, si vede la sezione di una arteriola, dove gli elementi della media sono sostituiti da strati di scaglie calcaree, splendenti, circolarmente raccolte fra intima ed avventizia illese; poche fibre elastiche disordinate sono i soli avanzi rispettati della tonaca. Importa bene notare che la deposizione dei sali di calce non è fatta in massa, bensì sotto forma di laminette ordinate in modo da conservare il ricordo della struttura tonacale, come se i depositi fossero avvenuti dentro i singoli elementi cellulari. Può dare una idea del fenomeno quel processo di mineralizzazione delle cellule nervose che si riscontra nel cervello dei vecchi.

Abbastanza frequente è il reperto dei focolai di necrosi con zona marginale emorragica e con fatti di calcificazione parziale. Pure qui la deposizione calcarea sembra effettuarsi in grembo ai singoli elementi rispettandone nel complesso la forma.

Nel contesto di questi focolai di necrosi si osservano cellule giganti delle quali la distribuzione ed il raggruppamento nucleari non tengono ad un tipo costante; il loro protoplasma tende ad inglobare le adiacenti scaglie calcaree.

Infine meno frequente, ma tutt'altro che raro, è il reperto di aree sclerotiche, a denso connettivo, con qualche deposito calcareo e qualche rara cellula gigante.

Le colorazioni delle sezioni con Ziehl o Gram per i microorganismi hanno dato risultati negativi.

La diagnosi clinica non poteva allontanarsi da quella di ittero emolitico splenomegalico criptogenetico. Era il caso qualificabile come congenito od acquisito?

A prescindere dalla anamnesi, nessun elemento fornito dall'esame presentava caratteristiche sufficienti per il riferimento all'una piuttosto che all'altra varietà.

---

Rendo vivissime grazie al Chiar. Prof. E. Veratti dell'Istituto di Patol. Gen. dell'Università di Pavia, che mi soccorse col suo prezioso consiglio nelle ricerche isto-patologiche.



Il grado di anemia, o il valore della resistenza globulare, o il numero delle emazie granulose; il volume della milza o il grado della tinta itterica e le sue esacerbazioni accessuali interpretabili come crisi di deglobulizzazione? Questi valori non aiutavano molto; nè veniva in soccorso l'esame critico comparativo di essi; era aperta la strada alle influenze della ipotesi. Il giudizio non avrebbe potuto sottrarsi a tali influenze neppure reggendosi ai risultati della prova di agglutinazione delle emazie o di quella dell'autoemolisi, di cui la prima dovrebbe essere il corollario; il significato di tali prove fu messo troppo in dubbio agli effetti della diagnosi differenziale.

Sarebbe stato dunque sufficiente che l'anamnesi poco soccorresse fino alla comparsa dell'ittero e che il diario si fermasse al 18 ottobre cioè a quattro mesi di distanza dall'atto operativo — quando le notizie davano l'ammalata completamente libera dall'ittero, in condizioni generali assolutamente ottime, cresciuta di 9 kg. di peso, rifatta padrona delle proprie forze — perchè restasse la seducente possibilità di indirizzare l'argomentazione verso la categoria degli itteri acquisiti: un caso di più alla collana dei guariti!

Senonchè l'importante dato anamnastico avuto per il favore della intelligenza della malata, la quale all'età di 13 anni avvertiva la presenza nel ventre di « una durezza »; la conoscenza poi dei fatti posteriori alla data dell'ottobre, non consentivano molti accomodamenti all'accennato giudizio. Di questi fatti ecco la importante successione.

Lo stato di benessere durò fino al 4 novembre, giorno in cui senza causa apprezzabile compariva un accesso febbrile con brivido e temperatura alta (39-39.2). La febbre durò alta un paio di giorni, dopo i quali ebbe una rapida discesa: in altri quattro giorni l'ammalata si sfebbrava. Ma frattanto si manifestava un'ittero di intensità pari alle maggiori intensità raggiunte negli ultimi mesi che precedettero l'operazione: ad esso non si accompagnava altro disturbo che un poco di avversione ai cibi. E fu a questa avversione attaccata qualche importanza rivelatrice della causa dell'ittero, onde si credette poterlo interpretare come ittero catarrale. Di qui riduzione della dieta a solo latte e somministrazione sistematica di sali alcalini. Al termine di un paio di settimane la tinta itterica prese ad attenuarsi sensibilmente: un mese e mezzo dopo essa era ridotta ad una suffusione molto pallida. L'ammalata intanto osservava sempre il rigore della dieta e della cura medicamentosa. Così si portò fino ai primi di marzo di quest'anno, epoca in cui avvenne una ripresa dell'ittero; e quest'a volta la ripresa non fu preannunciata nè da febbre, nè da altro disturbo. L'ittero fu meno intenso: sulla fine del mese ricominciò a decrescere.

Il 21 aprile scorso ebbi la opportunità di rivedere la operata e sottoporla a qualche ricerca. Dal novembre ha perduti 6 kg. di peso, ha perduto — a detta di lei stessa — nel colorito roseo delle mucose, e risente di facile stanchezza. A lato di tutto ciò va però annotato che da quell'epoca non ha allentato il rigore della dieta, per quanto, superato il periodo febbrile, si sentisse attratta verso i cibi. La pelle e le mucose visibili presentano una debole tinta itterica, sopra un roseo pallido; sulla sclera la tinta itterica è particolarmente rilevabile. Dei reperti dell'esame somatico generale vi è da registrare unicamente che il fegato deborda



ancora dall'arco costale con un margine regolare, liscio, normalmente consistente: la loggia splenica vuota.

Ecco i risultati dell'esame del sangue:

Emoglobina 82. Globuli rossi 3.840.000. Valore globulare 1,06. Globuli bianchi 10.200. Lieve anisocitosi e policromatofilia; rare emazie nucleate del tipo normoblastico; globuli rossi a sostanza granulo-filamentosa 3 %. Linfociti piccoli e medi 18 %, polinucleari neutrofili 64 %, grossi mononucleari e forme di passaggio 6 %, eosinofili 10 %, mastzellen 2 %. Resistenza del sangue *in toto* R.I 0,34, R.II 0,40, R.III 0,50.

Nelle urine non più albumina; evidente la reazione della urobilina. Feci giallo verdastre; reazione evidente dello stercobilinogeno.

Un ritorno adunque alla sintomatologia primitiva, con la unica sostanziale differenza di una leucocitosi — peraltro moderata — con eosinofilia; modificazione della formula che concorda con i risultati della sperimentazione avuti da Musser Karsner e Pearce dopo la splenectomia. A questo proposito devesi richiamare la osservazione, appartenente agli stessi autori, che alla splenectomia consegue anche un aumento di resistenza degli eritrociti. Il richiamo permetterebbe di valutare nella sua portata il lieve miglioramento delle resistenze globulari avutesi nella operata; il miglioramento sarebbe ascrivibile allo smilzamento più che alla soppressione di un organo colpevole di portare offesa diretta alla resistenza delle emazie.

Se sulla base dei concetti che predominano circa il significato delle resistenze globulari, volessimo fare un esame comparativo dei valori trovati prima della operazione con quelli avuti recentemente, dovremmo argomentare sopra spostamenti di cifre troppo lievi perchè le conclusioni rivestano una sicura importanza. Tuttavia supponendo che tanto i valori singoli avuti in ognuno dei due periodi di esame, quanto gli spostamenti loro reciprocamente considerati nei due periodi pre e post-operatorio, stiano a rappresentare degli indici aventi una certa costanza, qualche illazione di qualche interesse ne sarebbe concessa. E principalmente risalterebbe il fatto che, mentre hanno subite variazioni le R<sub>I</sub> e R<sub>II</sub>, è rimasta invariata la R<sub>III</sub>.

Il che vorrebbe indicare che la presenza della milza, il principale organo della emolisi, non aveva sensibile influenza sul numero in circolazione di quei globuli rossi che, secondo Viola, sarebbero i più prossimi alla distruzione.

La persistenza poi di una lieve diminuzione della R<sub>I</sub> deporrebbe per una maggior fragilità delle emazie più giovani, sia questa fragilità la conseguenza di cause perturbatrici della funzione ematopoietica, sia essa l'effetto di cause direttamente vulneranti il giovane globulo rosso.

La splenectomia ha avuto dunque in definitiva effetto transitorio sulla malattia, la quale ripresenta oggi i suoi sintomi fondamentali.

Orbene, per qual ragione in seguito alla soppressione della milza la operata ha potuto migliorare fino alla scomparsa dell'ittero, completa e persistente per qualche mese? Verrebbe incoraggiata la ipotesi seguente: con la milza si abolì un grande focolaio di preparazione attiva ed insieme un grande serbatoio di materiale pigmentario destinato ad essere convogliato continuamente e diretta-



mente al fegato per la sua trasformazione in pigmento biliare. Alleggerito d'un tratto dal considerevole eccesso di materiale da elaborare che la milza gli aveva preparato e gli teneva pronto, ripristinandolo mano mano andava facendogli dirette, immediate cessioni, il fegato ebbe calma, la biligenesi potè riavvicinarsi — apparentemente almeno — ad un equilibrio normale, la itterizia scomparve. Il periodo di calma si prolungava mercè due fatti principali: la minore gravità del regime patologico di distruzione globulare extraplenico; l'arrivo non più diretto (come avveniva primieramente dalla milza), e quindi più difficile e più lento, dei prodotti di derivazione emolitica al fegato. Ma quando, ad un dato punto il tasso di questi prodotti si ritrovò superiore alle proporzioni massime compatibili con un equilibrio della funzione epatica non sensibilmente discosto dal normale, il fegato fu ricostretto ad un iperlavoro e le condizioni per la ricomparsa dell'ittero si ripeterono.

Ora, di poco spostando i termini della argomentazione, e riportandoci al lungo decorso preoperativo della malattia, si arriverebbe a supporre che nel caso presente la itterizia è comparsa in quel periodo in cui la milza si è trovata così satura di materiale di derivazione emolitica da essere costretta ad esagerarne la cessione al fegato; per lungo tempo la milza avrebbe immagazzinato senza convogliare in eccesso.

Tutta la costruzione ipotetica fin qui delineata presuppone la concezione dell'ittero pleiocromico, e può sussistere tanto se si voglia ammettere il concorso di una alterazione vera e propria della cellula epatica, quanto ancora se si aderisca al concetto che nella genesi di alcune varietà di itteri intervenga una deviazione puramente funzionale della cellula che avvierebbe una certa quantità di pigmento — e non di acidi biliari — verso l'interno anzichè verso l'esterno dell'organismo.

Come si vede, si corre con facilità alle ammissioni, e si può essere facilmente accomodanti se si allentano le briglie alla ipotesi; dalla quale peraltro non si è ancora riusciti a liberarsi per tutte le questioni che riflettono il complesso sintomatologico degli itteri emolitici criptogenetici.

Ritornando al caso e volendo a questo punto riepilogare, noi dovremmo essere portati a considerarlo come della varietà congenita; starebbero principalmente per tale riferimento l'età della splenomegalia in confronto alla data di comparsa dell'ittero, la recidiva dopo la splenectomia e — ove se ne accettino le interpretazioni prospettate — le scarse variazioni verificatesi nei valori delle resistenze globulari dopo l'atto operativo.

A proposito del valore da attribuirsi, come elemento di diagnosi differenziale, al risultato della splenectomia (la quale, come si ritiene, sarebbe favorevole e seguita da guarigione con grande prevalenza — se non esclusivamente — nei casi acquisiti) si deve rispondere ad una osservazione: se cioè il nostro caso non stia sicuramente a rappresentare un ittero acquisito recidivato per opera di qualche milza succentoriata lasciata in posto. Rammento al riguardo che dopo l'allontanamento della milza misi particolare attenzione nell'esame della regione al preciso scopo di indagare sulla esistenza o no di milze accessorie; il risultato fu negativo. Che se poi si vuole insistere sulla impossibilità di garantire, anche dopo



le ricerche più minute, sulla inesistenza di qualche organo succentoriato, si potrebbe richiamare il caso di Micheli che, malgrado la sicura presenza di una milza succentoriata constatata durante l'operazione e non estirpata, restava ancora completamente guarito un anno e mezzo dopo la splenectomia.

Se era parsa risolta nel senso della congenitalità la questione della diagnosi clinica, essa aveva fatta astrazione dai singolarissimi e considerevolmente importanti reperti dell'esame anatomo-patologico della milza estirpata. Qui ci troviamo davanti a nuove difficoltà di interpretazione, sulle quali non aiuta affatto la ipotesi.

È bene riassumere nei punti capitali i reperti che si desumono dalla rassegna dei casi di ittero emolitico splenomegalico primitivo venuti alla osservazione anatomo-istologica.

La milza, per solito notevolmente ingrossata, ha presentato soltanto in qualche caso aderenze da perisplenite; d'ordinario la sua superficie è liscia, la sua capsula sovente opacata, qualche volta lievemente ispessita, per lo più tesa. La consistenza dell'organo è di poco superiore al normale. La superficie di taglio nella maggioranza dei casi è di un color rosso scuro o rosso vivo, denunciante una notevole congestione.

Gli esami microscopici concordano pure per questa congestione, talvolta riscontrata diffusa e così viva da rendere quasi impossibile la distinzione fra seni e cordoni (Micheli). Spesso invece prevalentemente manifesta in alcune parti, ora nei seni, ora e con frequenza maggiore e con maggior intensità nei cordoni.

I cordoni a volte furono trovati molto ispessiti (Antonelli), a volte poco visibili (Sisto).

Allogate in essi, come pure nella polpa, si rinvenivano nel caso di Antonelli delle grandi cellule a protoplasma omogeneo e nucleo vescicoloso, plurilobato.

I seni sono più o meno carichi di sangue; globuli rossi d'aspetto normale formano il contenuto principale. Cellule endoteliali tumefatte e vescicolose, ripiene di pigmento ferrico, e talora di detriti nucleari (Vaquez, Giroux, Aubertin); grandi macrofagi carichi di pigmento (Oettinger); cellule endoteliali desquamate (Sisto); detriti globulari liberi o raggruppati, è quanto ancora venne in casi diversi osservato nei seni.

La polpa abbondante in quasi tutte le milze osservate, ha mostrato in qualche caso un certo numero di mononucleari macrofagi, qualche normoblasto e mielocito neutrofilo (Gaudy e Brulé), delle grandi cellule a nucleo vescicoloso plurilobato e cellule eosinofile (Antonelli), del pigmento sia libero che fagocitato (Sisto). Il reticolo fu visto qualche volta ispessito (Antonelli, Sisto).

I corpuscoli Malpighiani, per lo più ben distinguibili, sembrano scarseggiare perchè scostati gli uni dagli altri per opera della congestione e del maggior sviluppo della polpa: la loro grandezza d'ordinario è normale. Fu notato con grande frequenza un ispessimento della tonaca avventiziale dell'arteriola centrale (Micheli, Sisto).

È questo il reperto più importante trovato all'esame dei vasi splenici; reperto che nel caso di Sisto si ripeteva tanto sui vasi follicolari quanto sui vasi della polpa. In questi l'ispessimento avventiziale era lieve; nelle arteriole cen-



trali invece era sviluppato un manicotto fibroso che, diradandosi alla periferia, si perdeva in una formazione reticolare.

I rilievi essenziali dunque si compendiano in una intensa congestione che colpisce prevalentemente i cordoni di Billroth, nell'assenza quasi costante di segni di sclerosi, in una moderata deposizione di pigmento ematico, nei segni di una più o meno attiva macrofagia. La quale peraltro in qualche caso fu affatto negativa (Sisto), come risultò mancante in qualche caso il pigmento ferrico (Sisto).

Notiamo che tra le due varietà congenita ed acquisita non vennero denunciate sostanziali differenze di reperti.

Come si vede è totalmente diverso il quadro anatomo-istologico che presenta il caso mio, dove un fatto capitale predomina: la profonda alterazione vasale. Alterazione che non ha altro esempio in nessun caso di ittero emolitico fino ad oggi osservato, e sul significato della quale non è possibile pronunciarsi. È autorizzata una ammissione di ordine negativo, che cioè non siamo di fronte al tipo della ateromasia con le sue lesioni dell'intima, l'ispessimento e la jalinosi e lo sfibrillamento dell'elastica interna, l'aumento del connettivo sottoendoteliale.

Ed un'altra negazione pare verosimile, che cioè le lesioni vasali riscontrate nel nostro caso non corrispondono a quelle che rinvenngonsi nei processi di arterite cronica comunemente descritti.

Ci troviamo di fronte a lesioni complesse di ordine degenerativo che colpiscono esclusivamente la tonaca media; gli elementi cellulari sono rigonfiati, hanno un nucleo vescicolare, grande, povero di cromatina, ed il protoplasma omogeneo, mal colorabile; la sostanza intercellulare è ridotta ad un intreccio di grosse trabecole splendenti che si colorano col V. Gieson ora in rosso, ora in rosso tendente al giallognolo. Negli elementi cellulari della media di alcuni vasi si è effettuata una deposizione calcarea che, come già si disse, ha un tal quale riscontro in quel processo di calcificazione che avviene di osservare nelle cellule nervose dei vecchi; deposizione calcarea che si compie con la stessa modalità nei focolai di necrosi, di cui è tutt'altro che raro il reperto.

Nel considerare tali alterazioni una questione si può prospettare senza aver modo di risolverla: se la calcificazione della tonaca media costituisca un fatto primitivo od un epifenomeno legato alla alterazione a tipo degenerativo degli elementi. Chi volesse accettare quest'ultima interpretazione avrebbe in suo favore il fatto che questi vasi corrispondono a zone di necrosi nelle quali si è effettuata una deposizione calcarea che ricalca la modalità seguitasi nei vasi stessi.

Modalità che, a sua volta, rende difficile, incerta la interpretazione delle zone di necrosi; esse ad una sommaria valutazione parrebbero considerabili come infarti, ma nell'infarto il processo di calcificazione non segue la regola che è qui osservata con tanta costanza.

Ora se noi, prescindendo dalle molteplici difficoltà che incontra la ricerca del significato anatomo-patologico dei reperti, ci limitassimo alla loro semplice constatazione per azzardare il problema della loro importanza in rapporto al quadro clinico della malattia, ci inoltreremmo in un altro campo irto di incognite. Noi potremmo rivedere di nuovo capovolta tutta la argomentazione che in base all'andamento clinico ci aveva avviati verso la supposizione della varietà



congenita dell'ittero emolitico primitivo; noi potremmo perfino sentirci spinti verso una nuova ipotesi che non ha modo di essere dimostrata, ma che non può essere *a priori* scartata: cioè che il caso speciale stia a rappresentare un caso di ittero emolitico secondario di cui non appare la causa prima. Causa prima che persistendo tuttora, o, se scomparsa, avendo già profondamente alterati gli organi che presiedono alla ematopoiesi ed all'emolisi, ha reso possibile il ritorno del quadro morboso dopo estirpata la milza, o, meglio, ha sostenuta la continuazione del processo. Questa ipotesi si appoggerebbe in certo qual modo alla conoscenza comune e generica che gravi effetti di ordine regressivo, dal rigonfiamento, alle degenerazioni, alla calcificazione, si verificano nelle tonache vasali per opera di svariate cause tossiche o tossico-infettive. Fino a quando non risulti dimostrato che la emopatia considerabile come essenza della malattia, sia di per sè stessa capace di indurre le profonde alterazioni vasali, la ipotesi ora enunciata può dunque sussistere a lato delle altre.

Viene facile di obbiettare essere la supposizione un controsenso, essendo per l'appunto il dato negativo della non conoscenza della causa eziologica quello che contraddice al concetto della secondarietà dell'ittero; ma per contro dobbiamo domandarci se sia propriamente logico affermare che tutti i casi di cui non è dimostrabile il momento causale debbano considerarsi come primitivi. Piuttosto non sarà improbabile che in molti casi di primitivo, anzichè l'ittero, esista essenzialmente la attuale nostra impotenza a svelarne la causa.

Come conclusione adunque dobbiamo dire che non soltanto ci fanno difetto criterî obbiettivi sicuri per una diagnosi differenziale di varietà congenita ed acquisita degli itteri emolitici criptogenetici, ma anche può venir meno la possibilità di distinguere, in qualche caso, fra ittero primitivo ed ittero secondario.

#### BIBLIOGRAFIA.

- ANTONELLI G. *Intorno agli itteri emolitici*. « Policlinico », sez. med., 1913, marzo, aprile, maggio.
- BANTI G. *La splenomegalia emolitica*. « Sperimentale », 1911, p. 112; 1912, p. 91.
- BIFFIS P. *Sull'ittero emolitico*. « Riforma medica », 1915, nn. 1, 2, 3, 4.
- CASONI. *Gli itteri emolitici*. Sassari, 1910.
- CAVAZZA. *Gli itteri emolitici*. Soc. editr. libr. Milano, 1911.
- CECONI A. *Intorno all'ittero emolitico*. « Clin. med. ital. », Milano, 1914, p. 484.
- ID. *Splenomegalia emolitica*. « Policlinico », Sez. med., 1919, aprile.
- EPPINGER und RANZI. *Ueber Splenektomie bei Bluterkrankungen*. « Mitteilungen aus den Grenzgeb. der Med. und Chir. », 1914, fasc. 4.
- GILBERT, CHABROL et BÉNARD. *La splénectomie dans les ictères chroniques splénomégaliqes*. « La Presse médicale », 1914, n. 3.
- KRUMBHAAR E. H. « The American Journal of the med. Scien. », agosto 1915; in « Policlinico », Sez. prat., 1915, fasc. 47.
- MICHELI F. *Ittero cron. emol. splenomeg.* « Riv. crit. di clin. med. », 1909, n. 35.
- ID. *Effetti immediati della splenectomia in un caso di ittero emolitico splenomegalico acquisito*. « Clinica Med. Ital. », 1911, p. 453.
- MONTAGNANI. *Milza emolitica arteriosclerotica con sindrome di anemia grave*. « Lo Sperimentale », 1918, settembre-dicembre.



MUSSER KARSNER e PEARCE. Proc. of the. Path. Soc. of Philadelphia, 1913, in « Policlinico », Sez. Pratica, 1915, fasc. 48.

PACINI A. I. P. *Splenectomy in Splenomegalies*. « Annals of Surgery », 1918, pag. 299.

SORMANI C. *Littero emolitico*. Pavia, 1915.

ZAPPELLONI. *La splenectomia nella splenomegalia*. Rivista sintetica. « La Clinica Chirurgica », 1916, n. 1.

Per una più estesa letteratura vedansi i lavori di CAVAZZA, ANTONELLI, CASONI, SORMANI.

### III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PAVIA  
diretto dal Prof. VITTORIO ASCOLI

## Anemia perniciosa e infezione tifica<sup>(\*)</sup>.

Studio clinico

per il Dott. FERRUCCIO MARCORA, aiuto e libero docente.

Quella forma morbosa che, con termine ormai consacrato dall'uso, viene comunemente definita anemia perniciosa progressiva, benchè sia stata insieme alle altre affezioni del sangue e degli organi ematopoietici oggetto di numerose ed importanti ricerche, offre ancora ai dì nostri al patologo e al clinico un vasto ed interessantissimo campo di studio. Infatti dopo le classiche osservazioni di Biermer che descrisse con precisione e chiarezza veramente mirabili le principali e più importanti caratteristiche cliniche ed anatomo-patologiche di questa malattia, dopo le geniali ricerche di Ehrlich e della sua scuola che di essa ci rivelarono le peculiari note ematologiche, l'estendersi delle nostre conoscenze sull'argomento non fu certo proporzionato al numero ed alla mole delle memorie pubblicate, al perfezionarsi continuo dei metodi d'indagine, al moltiplicarsi delle osservazioni cliniche e delle ricerche sperimentali. Cosicchè oggi non solo la maggior parte delle questioni connesse allo studio dell'anemia perniciosa — delle quali alcune, come quelle che si riferiscono alla etiologia e alla patogenesi, coinvolgono problemi di indole generale — attendono ancora la loro soluzione, ma i limiti stessi entro cui

(\*) Le conclusioni di questa nota furono comunicate al Congresso della Società Italiana di Medicina interna tenutosi a Genova nell'ottobre 1914. Lo stato di guerra poco dopo sopraggiunto ha impedito di pubblicare prima d'ora il lavoro completo.



il concetto di anemia perniciosa progressiva deve essere contenuto, aspettano di essere meglio precisati e definiti.

È mia convinzione che a illuminare questo campo ancora oscuro della patologia umana maggiormente debbano contribuire i dati desunti dall'osservazione clinica. È lo studio accurato e scrupoloso dell'infermo integrato da metodiche e rigorose indagini di laboratorio e, quando sia possibile, da ricerche anatomiche ed istopatologiche che ci fornirà inoppugnabili dati di fatto sui quali potranno trovar fondamento dottrine stabili e sicure. Perciò avendo avuto occasione di studiare un caso di anemia grave a tipo pernicioso che mi offrì l'opportunità di eseguire numerose e minute indagini cliniche e di laboratorio, ritenni utile esporre i risultati delle mie osservazioni in questa breve nota che, pur contenuta in limiti modesti quali s'addicono all'illustrazioni di un caso clinico, contribuisce ad illuminare con qualche nuovo ed interessante elemento di fatto un argomento ancor molto discusso della patologia.

#### STORIA CLINICA.

V... S..., d'anni 48, casalinga, maritata. Entra nell'Istituto il 20 gennaio 1914.

*Cenni anamnestici.* — I precedenti famigliari dell'inferma nulla offrono che sia degno di speciale menzione.

L'ammalata nacque a termine, di parto normale, ed ebbe allattamento materno. I primi atti fisiologici furono normali. Non ricorda di aver sofferto le comuni malattie esantematiche dell'età infantile. Le mestruazioni iniziarono senza disturbi a 16 anni e in seguito si mantennero normali per qualità, quantità, durata e vicenda: sono cessate da cinque anni. Si sposò a 32 anni ed ebbe un solo figlio tuttora vivente e sano. Verso la fine della gravidanza soffrì di lieve albuminuria: tuttavia il parto, il puerperio e l'allattamento seguirono normali. A 15 anni ebbe un attacco di febbre malarica a tipo terzanario ed è questa l'unica malattia di qualche entità che lamenti l'inferma. Essa attese sempre ai lavori casalinghi e dei campi, non si sottopose a fatiche eccessive ed ebbe alimentazione sufficiente costituita in prevalenza da vegetali.

L'inferma fa risalire l'inizio della presente malattia allo scorso autunno. Essa cominciò a notare scarsa resistenza al lavoro, tanto che il semplice accudire alle abituali faccende di casa le procurava insolita stanchezza, inappetenza, capogiri. Questi disturbi sui quali l'ammalata fissò l'attenzione tra la fine di settembre ed il principio di ottobre andarono aumentando di intensità abbastanza rapidamente, quantunque l'inferma si sottoponesse ad una cura di preparati ferruginosi, e ad essi si aggiunsero sonnolenza, di quando in quando dolori vaghi agli arti, e cardiopalmo.

Successivamente si manifestarono evidente dimagrimento, pallore impressionante, e, quando l'inferma teneva per lungo tempo la stazione eretta, edemi agli arti inferiori.

Le condizioni della malata andarono sempre progressivamente peggiorando: si accentuarono specialmente il pallore, il cardiopalmo, i capogiri e soprattutto la diminuzione delle forze, tanto che la malata non poté più abbandonare il letto. In seguito alle insistenze del medico e dei famigliari si decise infine a ricoverare all'ospedale.

*Stato presente.* — L'inferma tiene decubito indifferente. È cosciente ma cade spesso in istato di assopimento. La costituzione scheletrica è regolare. La nutrizione generale per contro è scaduta: le masse muscolari sono scarsamente sviluppate e ipotoniche, il pannicolo adiposo sottocutaneo notevolmente ridotto; la cute è umida, sollevabile in larghe pliche e presenta un colorito caratteristico giallo-sporco specialmente evidente al viso. Le sclere sono leggermente subitte-



riche e le mucose visibili appaiono pallidissime. Lieve edema agli arti inferiori ed alla regione sacrale.

*Apparato respiratorio.* — Nulla di notevole all'esame della laringe. Il torace è di forma e volume normali, simmetrico. Fosse sopra e sottoclavicolari ben evidenti. Angolo di Louis poco sporgente, angolo epigastrico retto. Le due metà del torace si espandono egualmente durante gli atti respiratori. Il respiro è costo-addominale, superficiale, di frequenza aumentata (30 respirazioni al minuto).

La pressione sul torace provoca dolore in corrispondenza dello sterno. Il fremito vocale tattile è conservato e normale su tutto l'ambito polmonare.

I polmoni sono nei limiti normali.

A destra posteriormente la mobilità del margine polmonare inferiore è alquanto diminuita.

La percussione dà suono chiaro su tutto l'ambito polmonare eccezion fatta per l'apice polmonare destro ove si ha lieve ipofonesi.

All'ascoltazione, in corrispondenza della zona di ipofonesi respiro aspro, sul rimanente ambito polmonare rumore respiratorio normale. Qualche rantolo umido a medie bolle alla base.

*Apparato circolatorio.* — La regione cardiaca non è prominente. L'itto della punta è visibile al V° spazio intercostale sinistro sulla linea emiclaveare. Non esistono rientramenti.

Alla palpazione il battito puntale si apprezza al V° spazio intercostale sulla mammillare. Non esistono fremiti. Colla percussione la punta del cuore si delimita nel V° spazio intercostale sinistro circa un centimetro all'esterno della emiclaveare. L'area di ottusità assoluta giunge al margine inferiore della quarta costa, quella di ottusità relativa al margine inferiore della terza. Il cuore deborda di mezzo dito trasverso dal margine sternale destro. All'ascoltazione si odono i toni netti su tutti i focolai d'ascoltazione. Il primo tono alla punta è accompagnato da un rumore di soffio dolce e prolungato. Non esiste rinforzo del secondo tono sulla polmonare.

L'esame delle arterie nulla rivela di anormale.

All'ascoltazione della giugulare evidente rumore di trottola.

Il polso è regolare, piccolo, molle, frequente (98 pulsazioni al minuto). La pressione arteriosa misurata collo sfigmomanometro di Riva-Rocci è di 105 mm. di Hg.

*Apparato digerente.* — La lingua è patinosa. Nulla si nota a carico della faringe e dell'esofago. L'addome, di volume normale, si presenta piuttosto depresso. Cicatrice ombelicale rientrante. Non esistono reti venose superficiali. L'addome è trattabile e indolente anche alla palpazione profonda. La percussione dà suono timpanico.

Lo stomaco è notevolmente abbassato. Gonfiandolo colle polveri di Frerichs si nota che sulla linea mediana la grande curvatura giunge quattro dita trasverse al di sotto dell'ombelicale trasversa: la piccola curvatura 2 dita al di sopra.

Il fegato si palpa nelle profonde inspirazioni circa un dito trasverso al di sotto dell'arco costale destro. Il margine epatico è liscio, arrotondato, di consistenza normale. Il limite superiore dell'ottusità assoluta epatica coincide sulla linea mamillare col margine superiore della sesta costa. Il lobo sinistro del fegato si delimita fra la mamillare e la parasternale di sinistra fra la quinta e la sesta costa.

La milza è palpabile nella profonda ispirazione ad ammalato coricato sul fianco destro. Il polo inferiore è arrotondato: la consistenza è piuttosto dura. Il limite superiore dell'area di ottusità assoluta è alla ottava costa sull'ascellare media.

*Sistema urogenitale.* — Nulla di anormale si rileva all'esame fisico. Vedi esame urine.

*Sistema linfatico.* — I gangli linfatici appaiono di volume normale e sono indolenti.

*Sistema nervoso.* — Intelligenza integra. Tendenza all'assopimento. Memoria conservata.

*Motilità.* — Integri i facciali. Movimenti attivi e passivi possibili e normali.



*I riflessi* profondi sono presenti ma sono meno vivaci che di norma. I riflessi superficiali sono normali.

Sensibilità tattile, termica e dolorifica normale.

#### DECORSO.

Riassumerò brevemente i fenomeni più importanti che vennero osservati durante i 25 giorni di degenza dell'inferma nell'Istituto.

Il 21 gennaio l'esame del sangue dà i seguenti risultati:

Emoglobina . . . . .	30 (emometro di Fleischl)
Globuli rossi . . . . .	1265000
Globuli bianchi . . . . .	5000
Valore globulare . . . . .	1,18.

All'esame microscopico a fresco si nota forte poichilocitosi e forte anisocitosi con numerose forme di megalociti. I globuli rossi si presentano ipercromatici. I globuli rossi con sostanza granulo-filamentosa di Cesaris-Demel sono presenti in quantità superiore alla normale e pur presenti sono emazie con granuli di sostanza metacromatica.

Nei preparati colorati secondo il metodo di May Grünwald e successivamente colorati col liquido di Giemsa si notano globuli rossi prevalentemente ipercromatici: parecchi presentano policromatofilia. Si nota pure qualche eritrocito basofilo.

Rarissimi i globuli rossi nucleati.

La formola leucocitaria dà:

Polinucleari neutrofili . . . . .	77
Linfociti . . . . .	17.2
Grandi mononucleari e forme di passaggio . . . . .	2.3
Eosinofili . . . . .	2
Basofili . . . . .	1.5

Le urine sono scarse (600 cc. nelle 24 ore) il peso specifico a 15° è 1015, l'aspetto torbido, il colore rosso bruno.

L'analisi chimica è negativa eccezion fatta per l'urobilina che è presente in notevole quantità.

Nel sedimento nulla che sia degno di speciale rilievo.

Il 23 gennaio l'inferma accusa dolori alle ossa e presenta febbre con una temperatura massima di 38°2 alle 21. La febbre a tipo irregolare non accompagnata da brividi nè da sudore, caratterizzata da modica elevazione termica serale durò fino al 3 febbraio. (Vedi curva termica).

L'esame chimico e microscopico delle feci, diretto a ricercare i pigmenti ematici e le uova dei parassiti intestinali, dà risultato negativo.

Il 24, il 25, il 26 gennaio, l'ammalata presenta vomito insistente, in prevalenza alimentare, che si manifesta anche parecchie ore dopo l'ingestione del cibo. Talora a stomaco digiuno si ha vomito di un liquido acquoso, leggermente tinto dai pigmenti biliari, di reazione indifferente. In esso non si nota mai presenza di sangue.

Il 27 si pratica il sondaggio dello stomaco previa somministrazione del pasto di prova (50 gr. di pane e 200 gr. di infuso di the).

L'esame chimico del contenuto gastrico dà i seguenti risultati:

Reazione debolmente acida.

Acido cloridrico libero assente (Günsburg, Rosso Congo).

Acido lattico assente (Uffelmann).







Acidità totale calcolata in HCl. 0.365 ‰.

Pigmenti ematici assenti.

L'esame microscopico non rivela nulla di notevole.

Nei giorni seguenti le condizioni dell'ammalata si mantengono stazionarie. Nelle urine si nota costantemente presenza di urobilina. La ricerca dei parassiti intestinali nelle feci più volte ripetuta, dà sempre esito negativo.

Il primo di febbraio, persistendo la febbre, si pratica una emocoltura in brodo che dà risultato negativo.

Risultato negativo dà pure la reazione Wassermann.

Il 2 febbraio si ripete l'esame del sangue.

Emoglobina . . . . .	30 (emometro di Fleischl)
Globuli rossi . . . . .	1140000
Globuli bianchi . . . . .	2187
Valore globulare . . . . .	1.31

L'esame microscopico, tanto a fresco che in preparati colorati, dà risultati identici a quelli ottenuti il giorno 21 gennaio.

La formola leucocitaria segna invece una diminuzione dei polinucleari neutrofili e un aumento dei linfociti.

Polinucleari neutrofili . . . . .	68.1
Linfociti . . . . .	28.7
Grandi mononucleari e forme di passaggio . . . . .	2.3
Eosinofili . . . . .	2
Basofili . . . . .	—

Nei giorni che seguono le condizioni della malata vanno rapidamente peggiorando. Aumentano la debolezza e la tendenza all'assopimento. Compaiono edemi agli arti inferiori, alle mani, alla regione lombo-sacrale. Le urine, la cui quantità varia dai 600 agli 800 c.c. nelle 24 ore, contengono sempre forte quantità di urobilina. Il 7 febbraio compaiono in esse tracce di albumina.

Il 10 febbraio viene ancora una volta praticato l'esame del sangue.

Emoglobina . . . . .	25
Globuli rossi . . . . .	862,500
Globuli bianchi . . . . .	2054
Valore globulare . . . . .	1.44

La formola leucocitaria è la seguente:

Polinucleari neutrofili . . . . .	63.5
Linfociti . . . . .	33.7
Grandi mononucleari e forme di passaggio . . . . .	1.9
Eosinofili . . . . .	0.9
Basofili . . . . .	—

All'esame microscopico reperto simile al precedente. Si nota comparsa in circolo di eritrociti nucleati a tipo nettamente megaloblastico.

Nei giorni successivi lo stato dell'inferma si fa tanto grave da rendere impossibile qualsiasi ulteriore indagine.

L'ammalata viene a morte nelle prime ore del 15 febbraio.

\* \*

Il particolare interesse che le indagini ematologiche presentano in questo caso, mi spinge a riassumere nella seguente tabella i dati desunti dall'esame del sangue:



## I.

Data	Emoglobina	Globuli rossi	Valore globulare	Globuli bianchi
21 gennaio . . . . .	30	1.265.000	1.18	5.000
2 febbraio . . . . .	30	1.140.000	1.31	2.187
10 febbraio . . . . .	25	862.000	1.44	2.054

## II.

Data	Polinuc. neutr.	Linfoc.	Gr. mononuc. e forme di pass.	Eos.	Bas.
21 gennaio . . . . .	77.—	17.2	2.3	2.—	1.5
2 febbraio . . . . .	68.1	28.7	1.6	1.6	—
10 febbraio . . . . .	63.5	33.7	1.9	0.9	—

Protocollo dell'autopsia eseguita il 15 febbraio ad ore 17 nell'Istituto di Anatomia patologica.

Statura un po' superiore alla media: rigidità cadaverica conservata: macchie ipostatiche. Nutrizione generale scadente. Impalcatura scheletrica regolare.

*Cute* pallida di colorito leggermente itterico.

*Cranio*: calotta spessa, diploe congesta.

*Meningi*: Dura madre leggermente ispessita, non aderente alla calotta. Pia meninge: anemica. Liquido cefalo-rachidiano leggermente aumentato.

*Cervello* profondamente anemico: leggero appiattimento delle circonvoluzioni; cisti dei plessi coroidei; lieve edema interstiziale.

*Cervelletto* molto anemico.

*Organi circolatori*. Nel cavo pericardico sono contenuti 100 c. c. di liquido limpido gialliccio.

*Cuore*: Aumentato di volume, profondamente anemico. Peso 350 gr. Aumento dell'adipe sotto e pericardico. In corrispondenza del ventricolo destro placca tendinea epicardica anteriormente e piccole placche posteriormente. Valvole aortiche insufficienti: in corrispondenza del bulbo piccola macchia emorragica. Tricuspidi di dimensioni normali. Ventricolo sinistro dilatato: ventricolo destro pure dilatato. Orecchietta sinistra: l'endocardio appena lievemente torbido e ispessito. Orecchietta destra: l'endocardio è grigiastro con una macchia emorragica all'imbocco dell'ostio con altre piccole macchie emorragiche circostanti. Miocardio molle, pallido, fragile, gialliccio con macchie fini gialle.



*Arterie coronarie*: Attorno all'imbocco delle coronarie nell'aorta si trovano piccole macchie glalliccie (probabili fatti degenerativi dell'intima).

*Aorta toracica e addominale*: piccole placche degenerative dell'intima.

*Apparato respiratorio*. — La mucosa del naso, della laringe, della trachea è pallida di colorito giallo-verdognolo.

*Pleura sinistra*: aderenze all'apice sinistro. Emorragie sottopleuriche.

*Polmone sinistro*: leggermente aumentato di volume; enfisema dei margini; edema notevole dal lato inferiore; qualche emorragia.

*Pleura destra*: aderenze interlobari; aderenze lasse col diaframma e alla punta toracica posteriore.

*Polmone destro*: Cicatrice dell'apice: edema da ipostasi; enfisema del lobo superiore; qualche emorragia.

*Addome*. — Il diaframma tanto a destra che a sinistra giunge al 4° spazio.

*Il peritoneo* è liscio, di aspetto normale.

*Stomaco*: piccole emorragie sottomucose.

*Intestino*: Tenue iperemico; piccole emorragie nell'ultima porzione dell'ileo specialmente attorno alle placche di Peyer.

*Appendice lunga*, sottile, libera.

*Colon*: leggera ptosi, meteorico.

*Fegato*: anemico, leggermente aumentato di volume: colorito giallastro con piccole macchie più intensamente gialle ed altre tendenti al bruno, superficie liscia.

*Pancreas*: grosso, anemico, di aspetto normale.

*Rene destro*: peso: gr. 135; anemico, emorragie corticali, sostanza corticale e midollare ben distinte. La capsula si svolge trascinando molti frammenti della sostanza renale; la superficie del rene è granulosa a piccoli grani protudenti.

*Rene sinistro*: peso: gr. 115; anemico; non si distingue la sostanza midollare dalla corticale. La capsula si svolge meglio che a destra. Amento dell'adipe dei bacinetti.

*Vescica*: distesa, di aspetto normale.

*Utero*: piccolo, atrofico, senile.

*Surrenali*: di volume e aspetto normali.

*Tiroide*: leggermente aumentata di volume.

*Milza*: peso: 140 gr., volume normale, capsula liscia, sottile. In sezione si presenta di color rosso vinoso: polpa scarsa, trabecole connettivali ben evidenti; follicoli scarsi.

*Midollo delle ossa lunghe*: rosso scuro.

*Midollo delle ossa piatte*: scarso.

*Muscoli* pallidi.

*Diagnosi anatomica*: Anemia grave di tutti gli organi con fatti degenerativi multipli.

*Midollo osseo delle ossa lunghe* rosso funzionante.

*Nefrite* sub-cronica.



## INDAGINI ISTOPATOLOGICHE.

*Midollo osseo.* — Si allestiscono preparati per striscio che, dopo fissazione in alcool metilico, vengono colorati col liquido di Giemsa. Inoltre frammenti di tessuto vengono fissati in sublimato e in liquido di Dominici, inclusi in paraffina: le sezioni vengono colorate col liquido di Ciaccio. Altri piccoli pezzi vengono fissati in alcool assoluto e inclusi: le sezioni si colorano col metodo proposto da Claudius per la dimostrazione di germi nei tessuti e coi procedimenti adatti a mettere in evidenza la emosiderina.

All'osservazione microscopica si nota che il grasso è del tutto scomparso e interamente sostituito da tessuto mieloide. Questo è in prevalenza costituito da elementi della serie eritrocitica fra i quali moltissimi e per le dimensioni maggiori che di norma, e, più ancora, per i peculiari caratteri del nucleo, si rivelano di natura megaloblastica. Piuttosto scarsi sono gli eritroblasti con nucleo picnotico: parecchi all'incontro presentano fenomeni di cariocinesi. Numerosi sono pure gli elementi della serie eritroblastica che presentano basofilia totale del protoplasma o granulazioni basofile. Fra le cellule bianche predominano i granulociti nelle varie fasi della loro evoluzione e, fra questi, i neutrofilii sono in assoluta prevalenza. Gli eosinofili sono scarsissimi. Esistono pure, quantunque in piccola quantità, tipici piccoli linfotici che, nelle reazioni colorate col liquido di Ciaccio, appaiono raggruppati intorno ai vasi in guisa da costituire dei piccoli ammassi che nettamente si differenziano dal circostante tessuto mieloide.

I megacariociti mancano completamente.

Nello stroma connettivale, coi metodi adatti, si mettono in evidenza numerosi granuli di emosiderina.

Infine nelle sezioni colorate col metodo di Claudius, si osservano bacilli corti e tozzi sia sparsi nel tessuto che riuniti in colonie più o meno sviluppate. Forme bacillari si osservano pure nei preparati per striscio opportunamente fissati e colorati.

*Milza.* — I pezzi vengono fissati in liquido di Dominici e in alcool. Nelle sezioni colorate col liquido di Ciaccio si osserva anzitutto notevole ispessimento della capsula fibrosa e dei sepimenti che da essa si irradiano nel tessuto splenico, nonchè iperplasia dell'intero stroma connettivale dell'organo.

I follicoli linfatici sono ben evidenti e di numero normale. Un po' ridotta invece appare la polpa splenica. Essa è costituita per la massima parte da grosse cellule linfoidi proprie del tessuto splenico, alle quali sono commisti eritrociti ed eritroblasti, tanto del tipo normoblastico che del tipo megaloblastico, e scarsi leucociti a nucleo polimorfo.

Tali elementi sono pure contenuti nei vasi.

Nella polpa splenica sono numerosi gli elementi a granulazioni eosinofile prevalentemente situate in prossimità delle pareti vasali e dei prolungamenti trabecolari della capsula. Mancano del tutto elementi che pei loro caratteri ricordino granulociti immaturi, vale a dire promielociti, metamielociti, ecc.

Anche nella milza esistono granuli di emosiderina in notevole quantità e col metodo di Claudius possono mettersi in evidenza numerosi bacilli, sia isolati che



riuniti in piccoli gruppi o in numerose colonie e simili in tutto per forma, volume e distribuzione a quelli osservati nel midollo delle ossa.

*Fegato.* — I pezzi vengono fissati in alcool assoluto, liquido di Zenker, inclusi in paraffina, sezionati e colorati con emallume ed eosina, col metodo di Giemsa, coi procedimenti adatti alla dimostrazione della emosiderina. Altri pezzi sono fissati in formolo, sezionati col microtomo congelatore e successivamente trattati colla colorazione di Sudan III per la colorazione del grasso.

La glissoniana è leggermente ispessita e sviluppato più che di norma è pure il connettivo interlobulare.

I lobuli sono ben evidenti; i vasi biliari di volume normale hanno l'epitelio ben conservato. Si nota intensa emosiderosi dell'organo: di granuli e blocchetti più o meno voluminosi di emosiderina, sono infarcite le cellule di Kupfer e le cellule connettivali perivasali e grande quantità di emosiderina e di ematoidina è pure contenuta nelle cellule epatiche specialmente in quelle disposte alla parte periferica dei lobuli. Le cellule epatiche situate nella zona centrale dei lobuli presentano degenerazione granulo-grassosa.

*Pancreas.* — Fissazione in Zenker e colorazione coi metodi comuni. All'osservazione microscopica nulla di anormale ove si eccettui la spiccata emosiderosi.

*Stomaco e intestino.* — Fissazione e colorazione coi metodi comuni. Si nota in entrambi gli organi ipertrofia della mucosa particolarmente spiccata nell'intestino. Nello stomaco piccole emorragie sottomucose. Nell'intestino tanto le placche di Peyer che i follicoli solitari sono ben conservati e nulla presentano che sia degno di particolare menzione.

*Reni.* — Fissazione in formalina. Le sezioni ottenute per mezzo del microtomo congelatore, vengono colorate con diversi procedimenti. Il connettivo non è aumentato. Gli epiteli dei canalicoli renali sono ben conservati. Nei tubuli contorti si notano quà e là piccole goccioline di grasso colorabili col Sudan e numerosi e diffusi granuli di emosiderina.

I glomeruli sono spiccatamente anemici e alcuni di essi presentano ispessimento più o meno spiccato delle capsule di Bowman.

*Cuore.* — Fissazione e colorazione come per i reni. L'endocardio ed il pericardio nulla presentano di anormale. Le fibre cardiache presentano intensa e diffusa degenerazione grassa.

#### INDAGINI BATTERIOLOGICHE.

Essendosi potuto eseguire l'autopsia molto precocemente (9 ore dopo la morte) si ritenne opportuno fare colture dal cadavere. Vennero praticate semine in agar e agar-sangue, prelevando il materiale colle dovute cautele, dalla milza, dal midollo del femore.

In tutti i tubi seminati si ebbe sviluppo in coltura pura di un germe che in base ai caratteri morfologici, culturali e biologici che verrò più sotto esponendo, fu identificato col bacillo di Eberth.

Il germe isolato si presentava sotto forma di bastoncini corti, rotondeggianti, lunghi da 1 a 3  $\mu$ . Coltivato in agar alla temperatura ambiente e in brodo, e osservato in goccia pendente, esso si mostra dotato di mobilità non però molto spiccata.



È facilmente colorabile coi colori di anilina.

Non è resistente al metodo di Gram.

Coltivato in brodo dà un lieve e uniforme intorbidamento del mezzo. Non produce indolo.

In agar dà una patina sottile, uniforme, bianco-grigiastria.

Nel latte non dà coagulazione anche dopo parecchi giorni e non modifica il colore del mezzo.

In agar lattosato al rosso neutro, non produce gas e non produce scoloramento.

La prova dell'agglutinazione eseguita con tre diversi sieri, agglutinanti rispettivamente il bacillo del tifo, il bacillo paratifo, *A* e il bacillo paratifo *B* e aventi titolo equivalente dà i risultati esposti nella seguente tabella.

*Agglutinazione dopo 2 ore di soggiorno in termostato a 37°.*

Diluizione dei sieri	Siero antitifico <i>M</i>	Siero ant. paratifico <i>A</i>	Siero ant. paratifico <i>B</i>
1:20	+	+	+
1:40	+	+	+
1:80	+	—	—
1:160	+	—	—
1:320	+	—	—
1:640	+	—	—
1:1280	+	—	—

A conferma della prova agglutinante venne eseguita la prova della batte riolisi. La virulenza del germe in esame venne esaltata, mediante successivi passaggi nella cavia, fino a renderlo capace di determinare costantemente la morte di una cavia del peso di 200 gr. alla dose di  $\frac{1}{8}$  di ansa normale, dopo di che si allestì la prova per la quale si usò un siero antitifico avente un titolo agglutinante di 1:20000.

Ecco i risultati dell'esperienza:

*Prova di Pfeiffer.*

Animali inoculati	Peso	Quantità di siero	Quantità di bacilli	Esito
Cavia N. 130	gr. 200	cmc. 1/5000	ansa nor. 1	vive
» 131	» 210	» 1/10000	» » 1	»
» 133	» 205	» 1/20000	» » 1	»
» 134	» 190	» 1/40000	» » 1	muore
» 135	» 220	—	» » 1/8	»



Si ritenne opportuno di stabilire se il germe isolato avesse proprietà emolitiche per globuli rossi umani.

A tale scopo vennero eseguite semine in agar-sangue opportunamente distribuito in piatte. La ricerca diede esito negativo, perchè le singole colonie, benchè rigogliosamente sviluppate, non produssero scoloramento del mezzo di coltura.

Venne inoltre saggiato il potere emolitico in vitro di una cultura in brodo di circa 48 ore, previa filtrazione della coltura stessa alla candela. Anche questa indagine diede risultato negativo. L'esperienza venne disposta secondo la seguente tabella :

Cultura filtrata . . . .	cmc:	0.1	0.2	0.3	0.4
Soluzione fisiol. . . .	»	1.9	1.8	1.7	1.6
Glob. rossi umani lavati					
sosp. 5 % . . . .	»	1	1	1	1
Emolisi . . . .	»	—	—	—	—

La prova dell'agglutinazione e la prova di Pfeiffer avevano fornito la dimostrazione sicura che il germe da me isolato doveva essere identificato col bacillo di Eberth. La rarità del reperto, l'interesse particolare che esso conferiva al caso clinico da me osservato, mi spinsero a nuove indagini dirette a stabilire se il ceppo di bacillo del tifo da me isolato presentasse di fronte ad altri ceppi della medesima specie, caratteri differenziali obbiettivamente apprezzabili. Che differenze fra ceppi diversi appartenenti alla medesima specie potessero esistere, già fu dimostrato da Friedberger e Moreschi. Essi infatti immunizzando degli animali con differenti ceppi di bacillo del tifo ottennero sieri contenenti agglutinine e batteriolisine non perfettamente identiche fra di loro tali cioè da essere fissati da un ceppo e non dall'altro, e conchiusero così per una non identità degli stipiti in base alla non identità degli anticorpi ad essi corrispondenti.

Io ho seguito nello studio del mio germe, gli stessi procedimenti usati dagli autori citati, e quantunque le ricerche siano state, nel caso speciale, negative, non credo inutile farne cenno onde rendere il più possibile precisa e completa l'esposizione di quanto fu fatto per affrontare e risolvere i varî problemi che lo studio accurato del caso clinico, che forma l'oggetto di questo lavoro, veniva man mano prospettando.

Due conigli del peso di circa 2 kg. vennero rispettivamente inoculati per via endovenosa con germi appartenenti al ceppo di tifo da me isolato che per comodità indicherò col nome di Pavia e con germi appartenenti ad un ceppo di tifo che da tempo era conservato in Laboratorio e che è indicato col nome di Giessen.

Dopo trascorso un opportuno periodo di tempo gli animali vennero salassati a morte. I sieri rispettivi avevano le seguenti proprietà agglutinanti:



*Potere agglutinante del siero proveniente dal coniglio inoculato col tifo Pavia.*

Per il tifo Pavia		Per il tifo Giessen	
Diluizione del siero	Agglutinazione dopo due ore di soggiorno a 37 gradi	Diluizione del siero	Agglutinazione dopo due ore di soggiorno a 37 gradi
1 : 100	+	1 : 100	+
1 : 200	+	1 : 200	+
1 : 300	+	1 : 300	+
1 : 400	+	1 : 400	+
1 : 500	+	1 : 500	+
1 : 600	+	1 : 600	+
1 : 700	+	1 : 700	+
1 : 800	+	1 : 800	+
1 : 900	+	1 : 900	+
1 : 1000	+	1 : 1000	+
1 : 1100	±	1 : 1100	±
1 : 1200	+	1 : 1200	+

*Potere agglutinante del siero proveniente dal coniglio inoculato col tifo Giessen.*

Per il tifo Giessen		Per il tifo Pavia	
Diluizione del siero	Agglutinazione dopo due ore di soggiorno a 37 gradi	Diluizione del siero	Agglutinazione dopo due ore di soggiorno a 37 gradi
1 : 100	+	1 : 100	+
1 : 200	+	1 : 200	+
1 : 300	+	1 : 300	+
1 : 400	+	1 : 400	+
1 : 500	+	1 : 500	+
1 : 600	+	1 : 600	+
1 : 700	+	1 : 700	+
1 : 800	+	1 : 800	+
1 : 900	+	1 : 900	+
1 : 1000	±	1 : 1000	±
1 : 1100	—	1 : 1100	—
1 : 1200	—	1 : 1200	—



Onde stabilire se i due ceppi avessero la proprietà di provocare la formazione di anticorpi non perfettamente identici fra di loro per i singoli sieri, si procedette all'assorbimento dell'agglutinine per mezzo dei due ceppi separatamente e poi si saggiò nuovamente, dopo centrifugazione, il potere agglutinante dei sieri stessi.

La tecnica seguita fu la seguente:

A due c. c. di una diluizione all'1 % venivano aggiunte 8 anse del germe con cui si volevano assorbire le agglutinine. Dopo due ore di soggiorno in termostato a 37 gradi si centrifugava fortemente e si ripeteva col siero limpido ottenuto la prova dell'agglutinazione con ciascuno dei due ceppi. Ecco i risultati ottenuti, che, come già si disse più sopra, non dimostrano alcuna differenza fra i ceppi in esame.

*Potere agglutinante del siero coniglio inoculato col tifo Pavia  
dopo assorbimento col tifo Pavia.*

Per il tifo Pavia		Per il tifo Giessen	
1 : 100	±	1 : 100	±
1 : 200	—	1 : 200	—
1 : 400	—	1 : 400	—

*Potere agglutinante del siero coniglio inoculato col tifo Pavia  
dopo assorbimento col tifo Giessen.*

Per il tifo Pavia		Per il tifo Giessen	
1 : 100	±	1 : 100	±
1 : 200	—	1 : 200	—
1 : 400	—	1 : 400	—



*Potere agglutinante del siero coniglio inoculato col tifo Giessen  
dopo assorbimento col tifo Giessen.*

Per il tifo Giessen		Per il tifo Pavia	
1 : 100	±	1 : 100	±
1 : 200	—	1 : 200	—
1 : 400	—	1 : 400	—

*Potere agglutinante del siero coniglio inoculato col tifo Giessen  
dopo assorbimento col tifo Pavia.*

Per il tifo Giessen		Per il tifo Pavia	
1 : 100	±	1 : 100	±
1 : 200	—	1 : 200	—
1 : 400	—	1 : 400	—

Poche parole di commento basteranno ad illustrare il caso da me studiato, il cui interesse risulta evidente dalla semplice esposizione dei fatti.

Vediamo anzitutto se la diagnosi posta di anemia perniciosa progressiva sia appropriata e si adatti al quadro morboso precedentemente descritto.

La questione è connessa a quella della definizione stessa di anemia perniciosa progressiva, ed è bene qui ricordare, come si è fatto più sopra, che i confini entro cui deve essere limitato il concetto di questa affezione sono stati dai varî autori diversamente tracciati e sono tuttora vaghi ed incerti. Ciò appare evidente a chi scorra l'abbondantissima letteratura sull'argomento.

Biermer e più tardi Eichorst caratterizzarono l'anemia perniciosa in base essenzialmente a criteri clinici ed anatomo-patologici che, quantunque esposti con grande esattezza, prestandosi a larghe interpretazioni, resero possibile, in primo tempo di comprendere sotto il nome di anemia perniciosa tutte le anemie gravi la cui causa non fosse nota. Successivamente le osservazioni di Lache e i noti studi Ehrlich sulla così detta degenerazione megaloblastica del midollo osseo aprirono nuovi orizzonti e si ritenne di potere, col sussidio del reperto ematologico e specialmente delle qualità morfologiche del sangue, individualizzare l'anemia perniciosa e nettamente distinguerla dalle altre anemie (Ehrlich, Nägeli, Flesch).

Secondo il Grawitz invece il carattere distintivo fondamentale della malattia



non deve essere ricercato nell'esame del sangue ma nel decorso della malattia stessa.

Altri (Morawitz, Pappenheim) tenendo conto dell'importanza sicuramente dimostrata di alcuni fattori pur diversi fra loro nel determinare forme di anemia perniciosa (botriocefalo, gravidanza, lues ecc.), quantunque ancora molto oscuro sia il meccanismo patogenetico con cui questi fattori esplicano la loro azione, propongono di abbandonare il concetto di anemia perniciosa e di tentare una classificazione delle anemie gravi in base a criteri etiologici e patogenetici riunendo in una particolare categoria le forme — e non sono certo le meno numerose — ed etiologia ignota. Infine Lazarus avvicinandosi alle idee di Morawitz, di Pappenheim, ma non abbracciandole interamente sostiene che con l'espressione anemia perniciosa progressiva si deve intendere un complesso sintomatico provocato da cause diverse in gran parte disgraziatamente ancora sconosciute. Anche Micheli, in una lucida esposizione critica sull'anemia perniciosa, ammette che questa forma morbosa non rappresenti un'unità etiologica, e consista essenzialmente in un processo emodistruttore associato ad un disordine grave dell'ematopoiesi, l'uno e l'altro prodotti da una causa unica ma non identica per tutti i casi. Senza entrare in discussioni che non troverebbero qui la loro sede opportuna e che sarebbero comunque sproporzionate ai limiti modesti imposti a questa breve nota, mi limiterò ad osservare che il modo di vedere di Lazarus mi sembra il più accettabile come quello che meglio si accorda colle attuali nostre conoscenze sull'argomento, non preclude la via ad ulteriore più logica e meno imperfetta definizione e non esclude che fin d'ora, in questo complesso sintomatico si possano distinguere forme che per la costanza di uno o più caratteri, ad es. la modalità del decorso, meritino di essere, sotto il punto di vista clinico, particolarmente considerate.

In base a quanto son venuto esponendo, e rimanendo nel terreno puramente clinico, credo che la diagnosi di anemia perniciosa progressiva sia, nel caso speciale, perfettamente giustificata dai sintomi, dai dati ematologici, dall'esito e sia suffragata dai dati anatomo-patologici.

Il maggiore interesse è conferito, al caso clinico da me studiato, dalla presenza del bacillo di Eberth nel midollo delle ossa e della milza e dalla contemporanea mancanza di alterazioni tifose nell'intestino e di dati anamnestici che possano far sorgere il sospetto di una pregressa infezione tifoide.

Esempi di infezioni tifose atipiche decorse senza lesioni concomitanti dell'intestino, sono da tempo conosciuti e in numero non piccolo, come pure son registrati dalla letteratura medica casi di anemia perniciosa progressiva sviluppatasi dopo gravi infezioni dal bacillo di Eberth. Ma nessun caso, per quanto mi consta è stato descritto che possa paragonarsi a quello che io ho avuto l'opportunità di osservare. In esso abbiamo assistito all'insediarsi, subdolamente, senza causa apprezzabile, di una anemia grave, caratterizzata da diminuzione enorme del numero delle emazie, da aumento del valor globulare, da leucopenia, da presenza di megaloblasti nel sangue circolante, da urobilina abbondante nelle urine, la quale ha portato l'inferma all'esito letale: nel cadavere si è potuto dimostrare il bacillo di Eberth nella milza e nel midollo osseo.



È lungi da me l'idea di trarre conclusioni sproporzionate ai fatti. Parmi però che l'ipotesi di un rapporto diretto fra la sindrome clinica presentata dall'inferma e il reperto batteriologico accennato non sia del tutto ingiustificato. L'ipotesi, è bene affermarlo, avrebbe maggior fondamento se il germe isolato avesse dimostrato di possedere proprietà emolitiche o particolari caratteristiche che invano furono ricercate coi più fini mezzi d'indagine. Tuttavia parmi che debbasi tener conto della possibilità che alcune forme di anemia perniziosa progressiva siano da mettersi in rapporto colla localizzazione di germi patogeni negli organi ematopoietici e più specialmente nel midollo delle ossa.

## BIBLIOGRAFIA.

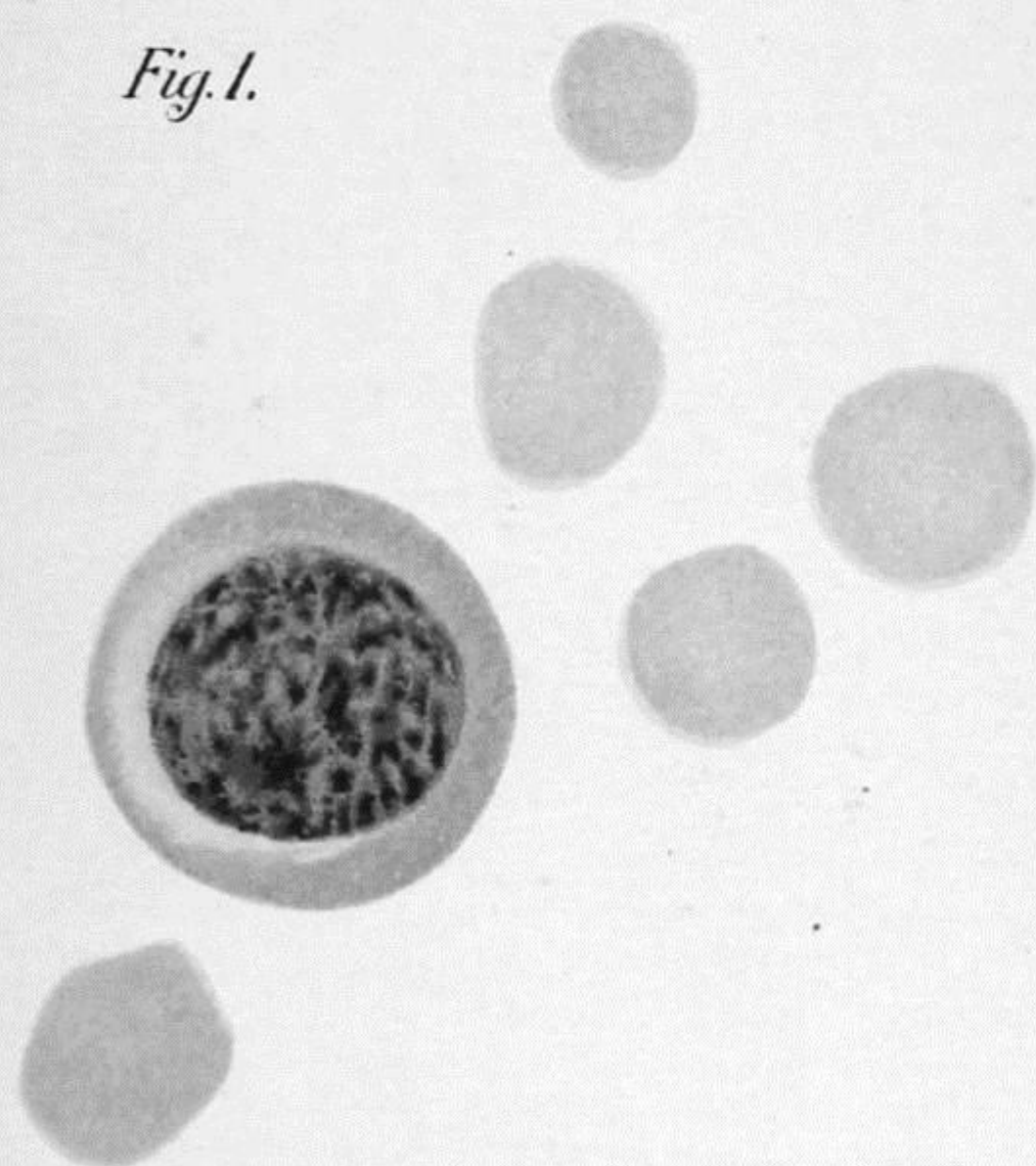
- BIERMER. *Versamml deutsch Naturf u. Aerzte*. Dresden, 1868.  
 ID. « Korrespondenzbl. f. schweiz. Aerzte », Bd. 2, 1872, N. 1.  
 BIRCH-HIRSCHFELD. *Verhandl. d. 11. Kongr. f. innere Medezin.*, 1892.  
 EICHORST. *Die progressive perniziöse Anaemie*. Leipzig, 1878.  
 EHRLICH P. *Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes*. Berlin, 1891.  
 ID. *Ueber schwere anaemische Zustände*. XI Kongress f. innere Medizin, 1892.  
 EÜGEL. *Ueber embryonale und path. rote Blutkörperchen*. « Verhandl. des Ver. f. inn. Medizin » zu Berlin, 1899.  
 FLESC. « Ergebnisse d. inn. Med. », Bd. 3. 1909.  
 FRIEDBERGER E. UND MORESCHI C. *Ueber Rassendifferenzen von Typhusstämmen*. « Berl. Klin. Woch. », 1905, N. 45.  
 GRAWITZ. « Klinische Pathologie des Blutes », 3 Aufl. 1906.  
 HAYEM. *Du sang, etc.*, Paris, 1889.  
 LAACHE. *Die Anaemie*. Christiania, 1883.  
 LAZARUS. *Blutbefund bei perniziöser Anaemie*. « Verhandl. des Ver. f. inn. Med. — Deutsche med. Woch. » 1896. N. 23.  
 ID. *Klinik der Anaemien*. In « Erlich-Lazarus, Anaemie », II. Abl. 2 Aufl.  
 MORAWITZ. *Ueber atypische schwere Anaemien*. « Deutsch. Archiv. f. klin. Med. », 1907, Bd. 88.  
 ID. Mohr und Staehelin *Hand. der. inn. Medizin*.  
 MICHELI F. *L'anemia perncciosa progressiva. Reazioni ematopoietiche e sanguigne*. « Folia clinica, chimica et microscopica », Vol. IV, fasc. II.  
 NAGELI. *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik*. 2 Aufl. Leipzig, 1912.  
 PAPPENHEIM. *Definition, haematologisches Blutbild und pathognostisch-differential-diagnostische Blutkriterien der perniziöser Anaemie*. « Berl. klin. Woch », 1911. N. 30.  
 POSSELT. *Atypische Typhusinfektionen-Lubarsch-Ostertag* « Ergebnisse der. all. Path. und. pathol. Anatomie », 1912.  
 TÜRK. *Klinische Haematologie*. — Wien, 1904 und 1912.  
 Vedi inoltre bibliografia completa in « Ehrlich-Lazarus. Die Anaemie » II. Hälfte. II. Auflage.

## SPIEGAZIONE DELLE FIGURE.

- Fig. 1, 2, 3. - Megaloblasti nel sangue circolante 2 mm. imm. om. Zeiss. Oc. 8 c.  
 Fig. 4. - Striscio di midollo delle diafisi del femore. - 1/15 imm. Koritska oc. 4 c.



*Fig. 1.*



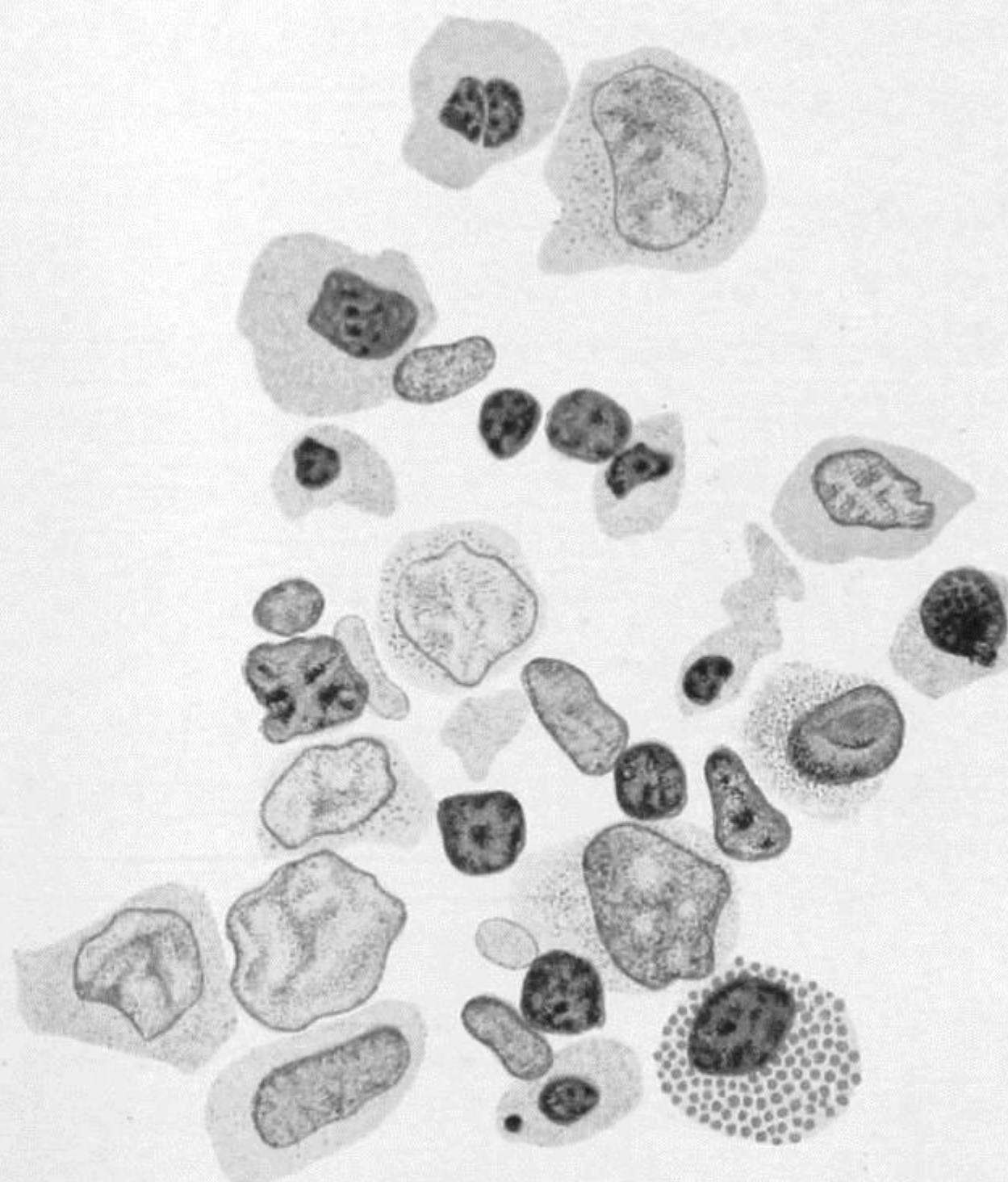
*Fig. 2.*



*Fig. 3.*



*Fig. 4.*



*F. Marcora dis*

*Lit. Tacchiniardi e Ferreri-Pavia*

*F. Marcora - Anemia perniciosa*







---

# IL POLICLINICO

---

SEZIONE MEDICA

FONDATA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

---

**SOMMARIO:**

- I. **A. Gasbarrini.** - *Sul valore dell'intradermoreazione nell'echinococcosi umana.* — II. **N. Pende.** - *Spondilosi rizomelica ed osteomalacia. Contributo allo studio clinico delle spondilopatie croniche.* — III. **G. Bilancioni** e **A. Romagna-Manoia.** - *Sul nistagmo spontaneo.*
- 

**I.**

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PAVIA  
diretto dal Prof. L. ZOJA

---

## Sul valore dell'intradermoreazione nell'echinococcosi umana

per il prof. ANTONIO GASBARRINI, aiuto e libero docente.

I fenomeni d'intossicazione, talora gravi (urticaria, dispnea, tachicardia, ipotensione, stato angoscioso, tendenza alla sincope, accessi epilettiformi, ecc.) e perfino mortali, che sogliono esplodere con molta frequenza in soggetti operati per cisti d'echinococco, ovvero in seguito a puntura esplorativa o rottura spontanea della cisti, stanno a dimostrare chiaramente una particolare sensibilizzazione dell'organismo. Lo choc anafilattico è in questi casi dovuto ad assorbimento nell'individuo, reso ipersensibile, d'una quantità anche minima di liquido idatideo.

Il quadro dell'anafilassi tossica fu sperimentalmente riprodotta nella cavia, sensibilizzandola in primo tempo con liquido di cisti da echinococco ed iniettando poi quest'ultimo (Chauffard, Boidin e Laroche) (1).

Ma i risultati non furono altrettanto incoraggianti quando si tentò di studiare, a scopo diagnostico, sia l'anafilassi passiva sperimentale (con iniezioni di

---

(1) CHAUFFARD, BOIDIN et LAROCHE. « Société de Biologie », 13 nov. 1909.



siero d'animali sensibilizzati (Boidin e Laroche (1), Puntoni (2) (\*)) o di siero di sangue di individui affetti da echinococco (Palazzo (3)), sia l'intradermoreazione sul malato. Essa comprende le prove di oftalmo, cuti ed intradermoreazione. Negativi furono gli esiti ottenuti dal Puntoni (4) con l'oftalmo e con la cutireazione in 3 individui affetti da echinococco; parimenti negativi quelli del Barsony ed Egan con la prova percutanea ed intracutanea. L'intradermoreazione fu per la prima volta tentata da Boidin e Laroche (5) in qualche caso, con esito incerto, che non permetteva di assegnare alla reazione carattere di specificità. Queste ricerche erano tuttavia troppo scarse perchè si dovesse senz'altro rinunciare all'intradermoreazione; d'altra parte, la possibilità di ottenere una reazione cutanea sfruttabile per la diagnosi era avvalorata dal fatto che alcuni dei fenomeni anafilattici più comuni ad osservare in malati con echinococco sono a carico della cute, come l'orticaria ed il prurito. Le ricerche furono perciò riprese, e con migliore fortuna, dal Casoni nella Clinica medica di Sassari (6), il quale, perfezionando la tecnica della prova, riuscì a dimostrare che l'intradermoreazione è positiva nell'87.5 % dei casi di echinococcosi umana ed è inoltre specifica.

L'importanza di questi risultati mi spinse a studiare la reazione in 12 casi di echinococco, che ebbi l'opportunità di seguire in Sardegna, ove la malattia è assai diffusa. In 3 di questi casi la cisti aveva sede al polmone, negli altri al fegato. La diagnosi fu controllata in quasi tutti al tavolo operatorio, ed in 2 casi d'echinococco polmonare, dall'emissione spontanea di membrane idatidee per le vie respiratorie. Si fecero prove di controllo in individui con svariate forme morbose.

Per la buona riuscita della reazione è indispensabile attenersi ad alcuni particolari di tecnica, che riferisco. Si raccoglie asetticamente il liquido di cisti idatidea bovina viva (7), avendo cura di scartare quello che non sia limpidissimo. È preferibile servirsi della miscela di più liquidi prelevati da più cisti, poichè in tal modo l'antigene suole mostrarsi più attivo. Si filtra ripetutamente a mezzo di filtri doppi, e, previa aggiunta di poche gocce di acido fenico puro (1 goccia su 20 cc. di liquido) si conserva in ghiacciaia. Il liquido resta attivo per circa un mese.

Per la prova se ne inietta con un sottile ago  $\frac{1}{2}$  cc. nello spessore del derma di un avambraccio, previamente disinfettato, inoculando nello stesso tempo in

(1) BOIDIN et LAROCHE. « Presse médicale », 1910, p. 329.

(2) PUNTONI. « Bull. delle Scienze mediche di Bologna », 13 maggio 1910.

(\*) Soltanto GHEDINI e ZAMORONI sarebbero riusciti ad ottenere in tal modo nella cavia sindromi anafilattiche.

(3) PALAZZO. « Gazz. intern. di Medic. e Chirurg. », 1911, n. 49, p. 1157.

(4) PUNTONI, loc. cit.

(5) BOIDIN et LAROCHE, loc. cit.

(6) CASONI. « Folia clinica, chim. et microsc. », 1912, fasc. IV, p. 5.

(7) CASONI usa per la prova anche una mescolanza di estratto acquoso di membrane e di liquido idatideo, ma dà la preferenza a quest'ultimo puro, atto a determinare reazioni più intense e più stabili.



sede omologa dell'altro, uguale quantità di soluzione fisiologica sterile al 0.80 %, per controllo. Si fa una sottile fasciatura protettiva. Quando la reazione riesce positiva, in corrispondenza del punto ove si è introdotto il liquido idatideo, si osserva, in genere dopo 3-12 ore, una chiazza eritematosa ovalare o rotondeggiante, più o meno ampia, a seconda dei casi, associata ad infiltrazione edematosa del derma, che appare pastoso ed ispessito; l'infiltrazione presenta intensità variabile e va gradualmente diminuendo man mano ci si allontana dal punto d'innesto. Di solito, si ha localmente aumento della temperatura, prurito od anche lieve senso di dolore. L'eritema, quando la reazione sia ben netta, dura in media 1-2 giorni, l'edema del derma 2-4 giorni; al più, dopo una settimana si ha la completa scomparsa di ogni fatto reattivo. Non si verificano mai disturbi nello stato generale degli infermi. Sull'avambraccio scelto per controllo manca d'ordinario qualsiasi reazione; al massimo, si ha qualche volta un debole eritema, assai circoscritto e soprattutto fugacissimo, senza nessuna infiltrazione del derma.

Nella seguente tabella sono trascritti i risultati delle prove nei 12 echinococchi. Ometto per ragioni di brevità i protocolli, che si riferiscono ad individui con malattie diverse, nei quali l'intradermoreazione poteva ritenersi costantemente negativa.



Casi	Diagnosi	Esito dell'intradermo- reazione	Osservazioni
1. V. M., anni 42, pastore.	echinococco del fegato	+ + + (positivo)	La diagnosi fu controllata dall'atto operatorio. L'intradermoreazione ripetuta 4 mesi circa dopo l'inter- vento, riuscì negativa.
2. Fr. L., anni 36, contadina.	echinococco del polmone	+ +	Fu operata.
3. S. S., anni 40, pastore.	echinococco epatico	— (negativo)	Al tavolo operatorio si rinvenne nel fegato una cisti d'echinococco sup- purata.
4. E. G., anni 22, contadina.	id.	+ + +	Operata. Dopo un mese l'intradermo- reazione era negativa.
5. M. P., anni 24, pastore.	echinococco del polmone	+ +	Emissione spontanea di membrane idatidee per le vie respiratorie.
6. B. Fr., anni 35, pastore.	id.	+ + +	Id. id.
7. L. Q., anni 45, pastore.	echinococco epatico	+ +	
8. D. R., anni 25, contadina.	id.	+ + +	Operata. Dopo l'atto chirurgico la reazione era negativa.
9. D. R., anni 26, contadino.	id.	+ + +	Diagnosi clinicamente sicura. Ripe- tuta la prova con liquido idatideo bovino di una sola cisti si ebbe esito debolmente positivo (+). L'infermo fu in seguito operato.
10. M. S., anni 45, pastore.	id.	+ +	Accolto nell'Ospedale Civile di Sas- sari. Dopo un mese si ebbe rea- zione identica alla prima.
11. M. P., anni 40, pastore.	id.	+ +	Degenti nella Clinica Chirurgica di Sassari. Il n. 12 fu operato.
12. S. G., anni 32, pastore.	id.	+ + +	



Riassumendo : su 12 casi di echinococco l'intradermoreazione riuscì positiva in tutti, eccettuato in uno. Qui la negatività della prova era agevolmente spiegata dal reperto chirurgico d'una cisti suppurata, e quindi non più attiva. In alcuni casi operati la reazione divenne negativa dopo l'intervento. Negli individui con affezioni varie l'inoculazione del liquido idatideo rimase senza effetto o diede luogo ad una reazione del tutto simile a quella riferibile allo stimolo irritante del cloruro sodico, e perciò di nessun conto.

\* \* \*

Il valore pratico dell'intradermoreazione nell'echinococcosi umana spicca ancor più quando si considerino i risultati dai vari AA. ottenuti impiegando, a scopo diagnostico, altre reazioni biologiche (eosinofilia, precipito-reazione, deviazione del complemento, mejostagminreazione, prova di Abderhalden).

L'*eosinofilia*, per quanto rappresenti un buon mezzo di indagine, non è costante, nè specifica. Quando esiste, può raggiungere cifre assai disparate (dal 8 % s. Ferrio (1) al 68 % s. Pascale). In alcuni dei miei malati gli eosinofili non erano in aumento così forte da imporre per la diagnosi di echinococco, e nel caso di cisti polmonare suppurata si aveva una percentuale normale, appunto perchè l'eosinofilia è in rapporto, oltre che con la particolare reazione individuale, soprattutto con la vitalità del parassita. È poi noto come possa coincidere con la presenza di altri vermi nell'organismo (anchilostoma, filaria, trichina, ossiuri, ecc.).

La *precipitodiagnosi* di Fleig e Lisbonne, che si ottiene mettendo a contatto liquido idatideo con siero di sangue di persone affette da echinococco, riesce soltanto nel 3° dei casi, secondo Chapmann, e talora anche in prove di controllo (dal 3.70 % secondo Puntoni al 66 % circa dei casi, secondo Putzu).

La *deviazione del complemento* di Wernberg, seguita da molti ricercatori, fra cui recentemente all'estero da Gallart-Monés (2), Chodinnski (3), ecc., ed in Italia da Ghedini, Puntoni, De Gaetano, Zapelloni, ecc., usando come antigene il liquido idatideo o la membrana disseccata e polverizzata, in soluzione idroalcolica al 10 %.

Tuttavia questa prova richiede una tecnica molto delicata e lunga; cosicchè è difficilmente sfruttabile nella pratica ordinaria.

La *mejostagmindiagnosi* di M. Ascoli, applicata all'idatidosi, ha dato nelle mani dell'A. e della sua scuola (Izar) buon esito in animali infetti; ma per l'echinococcosi umana la prova ha bisogno di ulteriore controllo, a giudicare almeno dai risultati discordi di Izar, Brugnattelli, Wernberg, Jonesco-Mihaiesti, Zapelloni (4) e qualche altro.

---

(1) FERRIO. Unione tip. Tor., 1914.

(2) GALLART-MONÉS. « Arch. Malad. app. dig. », 1917 (« Pathologica » 1919, n. 250, p. 169).

(3) CHODINNSKI. « Bruns Beitrage » vol. 99 (« Pathologica », 1919, n. 250, n. 169).

(4) ZAPELLONI. « Policlinico » (S. M.), 1915, fasc. 7, p. 321.



Recentemente Giani (1) ha studiato il comportamento del siero di individui e di animali (bovini) affetti da echinococco alla reazione di Abderhalden, ottenendo risultati assai soddisfacenti. In 7 dei miei casi la prova trasse esito positivo. Però, al pari della reazione di Bordet-Gengou, occorre un tecnicismo rigoroso che al medico pratico non è sempre agevole applicare.

Dalle mie osservazioni si può pertanto ritenere che la prova intradermica realizzi un buon metodo per accertare la diagnosi, alcune volte clinicamente impossibile, di echinococcosi; questa reazione, per essere assai semplice, innocua, costante e specifica, è da preferire ad altre prove biologiche comunemente usate. Va tuttavia tenuto presente che sull'esito della intradermoreazione ha grande influenza il grado di attività del liquido anafilattizzante, potendosi, forse, così spiegare i risultati dubbî o negativi di quegli osservatori, che per la prova usarono un liquido idatideo non limpidissimo od ottenuto da un'unica cisti (v. caso n. 9).

Resta a vedere se qualche rapporto interceda fra esito della reazione ed epoca della malattia, se, in altri termini, in soggetti inizialmente infettati di echinococco esista una sensibilizzazione tale dell'organismo da rendere positiva la prova, e se, al contrario, datando la malattia da lungo tempo, possa la reazione riuscire negativa per essersi stabilito un vero stato antianafilattico.

---

(1) GIANI. « Folia clin., chim. et micr. », 1914, fasc. IX.

## II.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PALERMO  
diretto dal Prof. G. VIOLA

# Spondilosi rizomelica ed osteomalacia.

Contributo allo studio clinico delle spondilopatie croniche.

per il prof. N. PENDE, aiuto e docente.

Nel campo delle distrofie sistemiche dell'apparato osteoarticolare, ancora così eterogeneo e pieno d'incognite patogenetiche, la malattia, osservata già da Strümpell, Bechterew ed altri, individuata da P. Marie sotto il nome di *spondilosi rizomelica*, è certamente una delle più oscure e meno definite dal punto di vista nosografico. Modernamente però il sussidio dei pochi reperti anatomopatologici, ed ancor più quello degli esami radiologici, che per lo scheletro sono vere autopsie in vivo, hanno portato alla conoscenza della spondilosi rizomelica il contributo di un fatto nuovo, ancora poco conosciuto e poco valutato clinicamente e patogeneticamente: vogliam dire il fatto dell'esistenza, in questa affezione, di un esteso rammollimento delle ossa, una vera osteomalacia diffusa.



Credo d'essere stato uno dei primi a rilevare anatomicamente questo fatto interessante. L'Arcangeli nella sua dotta monografia sull'osteomalacia, scritta nel 1906, a pag. 100, riferisce brevemente una mia osservazione, rimasta inedita, di un caso di spondilosi rizomelica da me sezionato nell'ospedale di S. Giovanni di Roma, ed in cui le ossa del bacino (si trattava di una donna in età matura) potevano tagliarsi col coltello. Ed al 1906 rimonta appunto la pubblicazione di P. Marie e Léri, che in un caso di spondilosi venuto al tavolo anatomico rilevano il rammollimento delle ossa. Il Léri, che sulla spondilosi rizomelica ha compiuto uno studio interessante, ricorda che già Hilton Fagge descrive con precisione questa osteomalacia speciale: « il tessuto compatto del femore (scrive questo A.) è straordinariamente regredito in ispessore, e la sostanza spongiosa della testa del femore e del collo si poteva, nei preparati freschi, tagliare col coltello ».

Secondo Léri, non c'è più tessuto compatto alla testa del femore, e questo è di straordinaria mollezza: anche il fondo della cavità acetabolare è sottilissimo, trasparente e sottile come foglio di carta.

In tutta l'estensione delle ossa tubulari inoltre, specie nel femore, l'osso compatto è molto diminuito e le ossa piatte, come gli ilei, molto più spugnose: talune apofisi trasversali delle ossa si lasciano facilmente schiacciare tra le dita. La stessa mollezza delle ossa viene rilevata da Oddo in tutti quei punti ov'è tessuto spugnoso, come nel corpo vertebrale e nelle apofisi longitudinali e trasversali. Ne consegue una diminuzione di lunghezza della colonna vertebrale ed un abbassamento della statura del soggetto: nel caso di Oddo, le varie sezioni della colonna vertebrale erano diminuite in lunghezza dai 3 ai 5 centimetri ciascuna.

Anche Pic e Bombe de Villiers, in un'autopsia, ed il Magnini, in un caso pubblicato nel 1913, insistono su questo reperto.

La radiologia, soprattutto per merito di Beclère, ha confermato nel modo più evidente e più facile l'esistenza di questa osteomalacia diffusa, nella spondilosi di Marie: ne parleremo a proposito della diagnosi differenziale tra questa e le varie spondilopatie croniche, ed allora dimostreremo come il su accennato rammollimento scheletrico rappresenta oggi il criterio differenziale e di autonomia clinica-patogenetica più importante, per isolare la spondilosi rizomelica dal vasto gruppo dei così detti reumatismi vertebrali cronici.

Intanto tale criterio è ancora così poco conosciuto, nonostante le recenti ricerche degli AA. francesi, che non se ne trova alcuna menzione nè in alcune moderne monografie sui reumatismi cronici della spina, nè in un recente articolo riassuntivo su questo argomento del clinico americano Lewellys Barker.

Un caso da noi studiato, e nel quale potemmo dimostrare un rammollimento scheletrico così esteso e grave, da imporsi nel quadro clinico come vera osteomalacia, ci permette d'illustrare questo punto della spondilosi rizomelica nei suoi rapporti e con la patogenesi e sintomatologia dell'affezione, e nei rapporti della spondilosi con l'osteomalacia comune: rapporti che finora non erano stati presi in considerazione.



## OSSERVAZIONE CLINICA.

Donna di a. 48, da Mezzoiuso (Palermo), casalinga, vergine. Ammalata da circa 18 anni di dolori alle ossa ed alle articolazioni. Il primo attacco di tali dolori, verificatosi all'età di 30 anni, colpì la sezione lombare ed un po' meno la sezione cervicale della spina, nonchè l'articolazione coxo femorale destra. Ricoverata nell'ospedale di S. Saverio di Palermo, e presentando essa un incurvamento della colonna lombare, fu curata come affetta da morbo di Pott, le fu applicato un apparecchio gessato, e dopo 15 giorni, rimosso questo, dei vescicanti alle regioni lombari. Uscì dopo circa 2 anni dall'ospedale guarita dei dolori, ma con grave limitazione della motilità del capo, del collo, del tronco e delle articolazioni delle anche.

Un secondo attacco di dolori si verificò a 36 anni, un terzo a 38 anni, un quarto a 46 anni, epoca della menopausa. Da quest'ultimo attacco, l'inferma non si è più rimessa. Intanto ad ogni attacco successivo, cresceva la rigidità della colonna vertebrale e delle anche, si aggiungeva una limitazione dei movimenti delle articolazioni scapolo-omerale, e poi anche dei gomiti e delle ginocchia. La paziente era ridotta a trascinarsi a stento per la casa col capo e col tronco incurvato in avanti e le due mani poggiate ad una sedia.

La statura era notevolmente diminuita.

Negli ultimi mesi, i dolori si son fatti acutissimi nelle articolazioni delle anche e dei ginocchi e della colonna lombare, da impedire alla paziente del tutto la deambulazione e costringerla a letto.

Essa accusa pure grande irritabilità psichica, insonnia, pollachiuria con tenesmo vescicale, senso di pienezza allo stomaco dopo i pasti.

La paziente, nata a termine da parto fisiologico, non ha sofferto, nell'infanzia, malattie notevoli: ha presentato però una crescita lenta, accompagnata ad un certo grado di adiposità. Prima mestruazione a 12 anni, ed in seguito mestruazioni dolorose ed abbondanti, spesso raddoppiate nel mese; menopausa a 46 anni (due anni fa).

Durante l'epoca pubere, ha sofferto spesso di astenia, facile dispnea, palpitazioni cardiache ed insonnia, facili edemi ai malleoli in seguito a strapazzo

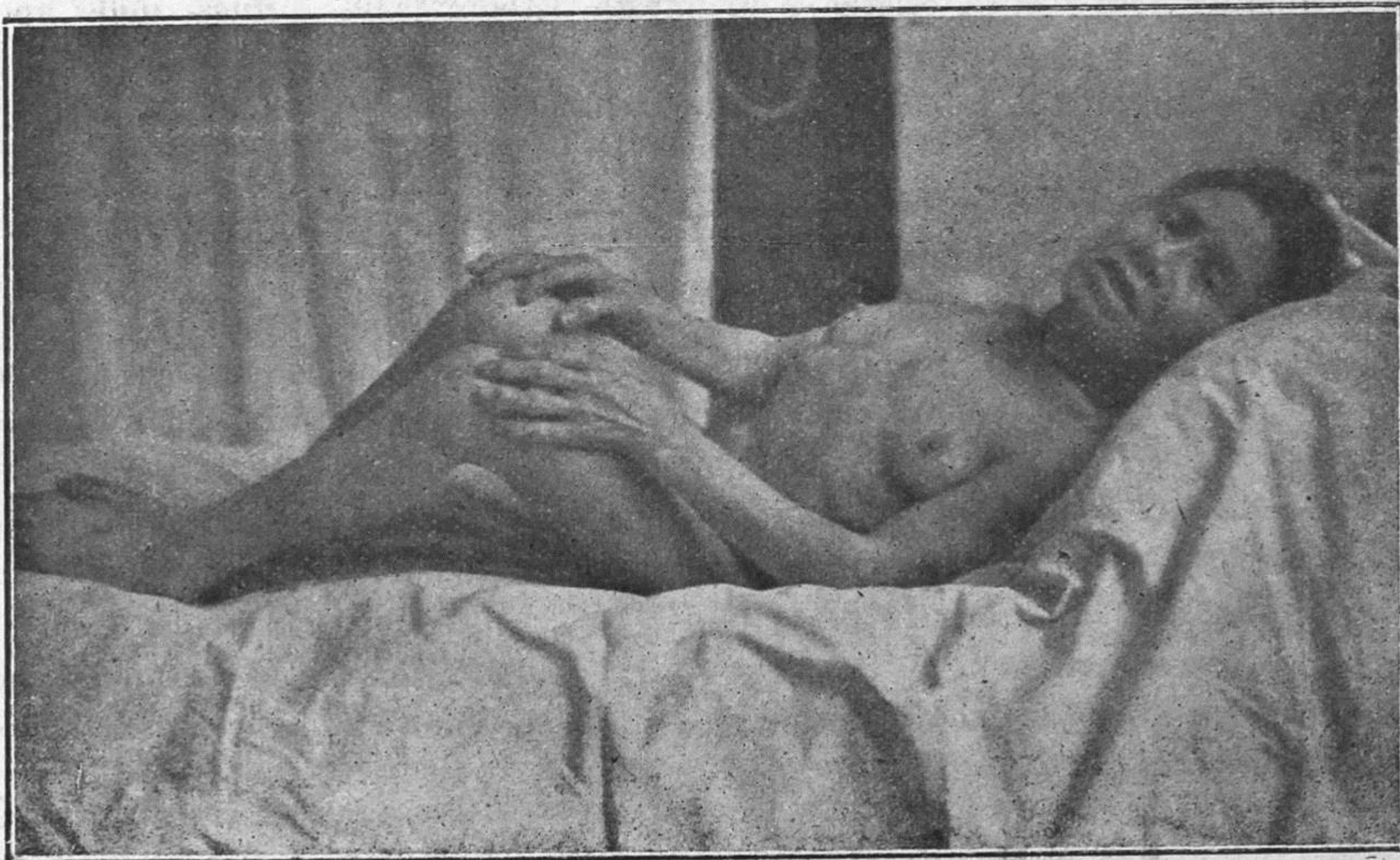


Fig. 1. — Spondilosi rizomelica.



Cessò di crescere in altezza a 21 anno, non raggiungendo però che una statura molto deficiente, sebbene superiore a quella attuale. Riferisce che fin dall'infanzia aveva le dita delle mani nodose come attualmente, senza che soffrisse mai alle dita alcun dolore: e che anche suo padre, di mestiere contadino, era di bassa statura, ed aveva le articolazioni delle dita delle mani ingrossate e fusiformi. Anche il padre, verso l'età di 50 anni, cominciò a soffrire di crampi e dolori alle giunture: morì a 93 anni. Null'altro d'importante dal lato ereditario.

*Esame obiettivo.* — L'inferma presenta un'attitudine di semiflessione obbligata delle cosce sul bacino, ed po' meno delle gambe sulle coscie, per cui messa in decubito supino i calcagni restano alquanto sollevati dal piano del letto (Vedi fig. 1). Anche il capo è in attitudine di lieve flessione forzata e così pure le articolazioni dei gomiti. Inoltre il capo è come insaccato nel torace, e questo abbassato nel bacino, cosicchè le ultime coste toccano le creste iliache.

I movimenti della colonna vertebrale, per tutta l'estensione di questa, sono aboliti. L'inferma è come tutta raggomitolata su sè stessa, e messa in piedi, non può reggersi se non poggiando colle due mani su di una sedia posta all'innanzi, e stando col capo e col tronco notevolmente incurvata in avanti. La statura misura appena m. 1.35. Il corpo ha forme puerili, per lo sviluppo scarsissimo dei caratteri sessuali secondari e dei genitali esterni. Orecchi sessili, naso largo, schiacciato sul dorso, lieve prognatismo superiore, ipotricosi sopraciliare, deficiente lo sviluppo dei capelli, dei peli delle ascelle e del pube. Denti ed unghie discretamente sviluppati.

Le mani presentano un rigonfiamento fusiforme simmetrico delle articolazioni interfalangeiche, ed un'attitudine di lievissima flessione delle dita, d'opposizione dei pollici, di flessione ed abduzione lieve dell'articolazione del polso: l'apertura ed estensione completa delle mani è impossibile, mentre è possibile la completa chiusura delle dita. I movimenti delle articolazioni scapolo-omerali sono limitati, in alto, fino all'altezza della spalla: limitata l'estensione completa dei gomiti: quasi completamente abolita, massime a destra, la motilità dei femori: i due ginocchi appaiono ingrossati, i movimenti assai ridotti. I tentativi di motilità passiva delle anche e dei ginocchi riescono dolorosissimi: sull'anca e sulla coscia destra la paziente non tollera neppure il peso delle coperte. Dolentissima è pure sia spontaneamente che alla pressione la colonna lombo-sacrale, e la cintura pelvica.

Nulla di notevole a carico delle articolazioni dei piedi.

Non si notano, nella palpazione dei movimenti delle ginocchia, dei gomiti, delle scapole, dei polsi rumori di sericchiolo.

Lo sviluppo dell'addome e del torace è a tipo infantile: sia il bacino che il torace presentano un forte schiacciamento in senso trasversale ed un aumento relativo del diametro antero-posteriore. Nella colonna vertebrale, notasi un discreto grado di cifosi cervico-dorsale e di lordosi lombo-sacrale.

La respirazione è a tipo esclusivamente addominale, i movimenti respiratori delle coste sembrano aboliti.

Nessuna dolorabilità alla pressione dei tronchi nervosi.

Nessun'alterazione obiettiva a carico della sensibilità generale e specifica: la paziente accusa dolore urente alle mani ed ai piedi ed una iperalgesia della cute della coscia destra. Muscolatura ipotrofica. Assenza di alterazioni trofiche della cute e del sottocutaneo. Dermografismo vivace. Chiazze di rossore alla faccia e sul torace, facili sudori al capo. Tremori delle mani a scosse fini e rapide. Iperestesia psichica, irrequietezza, insonnia. Nulla a carico dell'urina. Nulla a carico degli organi toracici ed ipocondriaci. Alvo regolare. Pressione arteriosa (Pachon): massima 130, minima 70: polso 90.

La glandola tiroide non è nettamente palpabile. Per la pituitaria vedi esame radiologico.

#### *Esame del sangue:*

Eritrociti 4,800,000.

Emoglobina 83 %.

Valore globulare 0.90.

Leucociti 6160.



*Formula leucocitaria:*

Linfociti 9.68 %.  
 Grossi mononucleati 10.57 %.  
 Forme di passaggio 4.38 %.  
 Polinucleati neutrofili 71 %.  
 » eosinofili 3.50 %.  
 Mastzellen 0.87 %.

Prova dell'adrenalina: reazione positiva notevole, manifestantesi con tachicardia, poliuria, glicosuria discreta: la pressione massima cresce di 10 millim., la minima discende invece di altrettanto; segue una fase di lieve abbassamento delle due pressioni.

Prova della pilocarpina: reazione salivare e sudorale notevole, nausea.

Un tentativo opoterapico con la tiroidina dimostra facile intolleranza ed esagerazione dei dolori.

Negativi i risultati con l'opoterapia ovarica, che è bene sopportata. L'opoterapia timica, a forti dosi (2-3 grammi al giorno di polvere di timo di vitello) sembra dare qualche giovamento.

*Esame radiologico dello scheletro.* — L'esame del cranio dimostra d'importante solo lo scarso sviluppo dello scheletro della faccia, ed una notevole piccolezza della sella turcica, il cui ingresso appare fortemente ristretto.

La radiografia della colonna lombare e del bacino (vedi tav. I) fa rilevare i fatti seguenti:

a) un assottigliamento notevole del corpo delle vertebre lombari, che sono come schiacciate l'una sull'altra: esse mostrano una accentuata trasparenza, i margini sottili e regolari, salvo che nelle porzioni articolari, che appaiono saldate ed a contorni indistinti. Le ultime vertebre lombari sono come fuse l'una all'altra ed abbassate nella cavità del bacino: questo ha la forma di cuore di carta da giuoco, e gl'ilei, gl'ischi, il sacro presentano una trasparenza notevole (vedi tav. I);

b) la testa del femore è alquanto ridotta di volume, assai trasparente, e per un buon tratto saldata al fondo della cavità acetabolare: la linea articolare è riconoscibile solo per breve tratto.

Notevole la rarefazione di tutta l'epifisi superiore del femore, compresi i trocanteri: la stessa rarefazione si nota nella diafisi, in cui il canal midollare appare assai largo, e la parete assai assottigliata e ben disegnata;

c) una rarefazione e trasparenza notevole si rileva nelle altre ossa tubulari, massime in vicinanza dei capi articolari. Il fatto è accentuatissimo ai capi articolari del gomito (vedi tav. II, fig. 1 e 2), ove si nota lo slargamento e lo schiacciamento del capitello del radio, e la perfetta conservazione dell'interlinea articolare, nonostante la limitazione dei movimenti estensori della medesima. L'esame della mano dimostra la osteoatrofia e decalcificazione delle ossa del carpo, le cui interlinee articolari sono alquanto indistinte; la decalcificazione delle falangi, la lieve tumefazione delle estremità ossee articolari delle falangi e dei tessuti molli, la conservazione delle cartilagini, e la sufficiente conservazione delle interlinee articolari delle dita.

## CONSIDERAZIONI DIAGNOSTICHE E PATOGENETICHE.

La diagnosi del caso riferito oscilla, come tutti i casi consimili, tra quella di spondilosi rizomelica e quella di reumatismo cronico deformante esteso alle vertebre: ma può mettersi in discussione anche un altro processo morboso, l'osteomalacia, che dovrebbe essere associata, nel caso nostro, ad una poliartrite deformante.

Ma prima di prendere in considerazione l'esistenza di una forma di reumatismo cronico esteso alla spina, è necessario tentare di precisare che cosa dob-



## TAVOLA II.

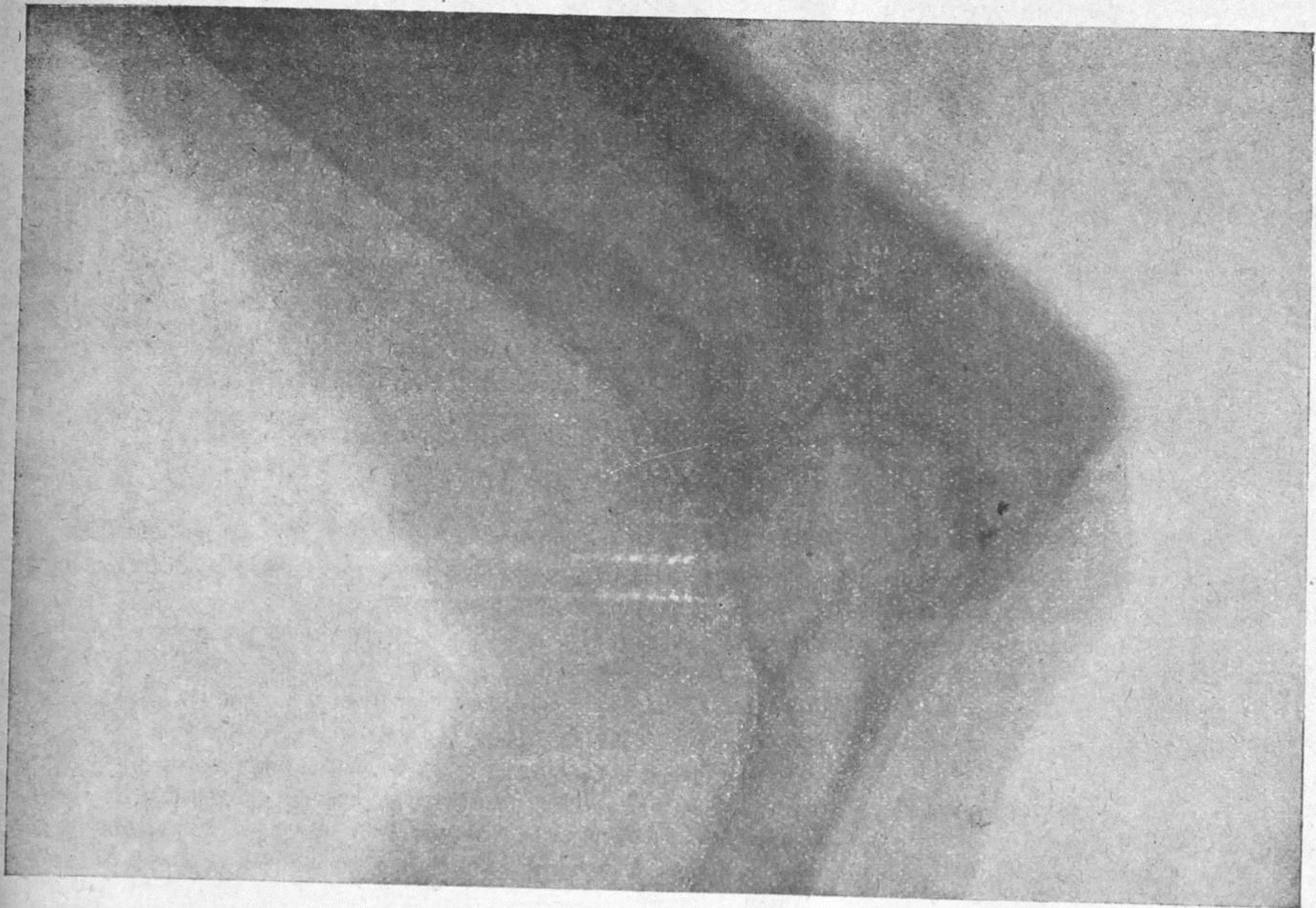


Fig. 2 - Radiografia del gomito, dimostrante l'esteso rammollimento delle ossa, massime dei capi articolari e l'anchilosi dell'articolazione omerocubitale.

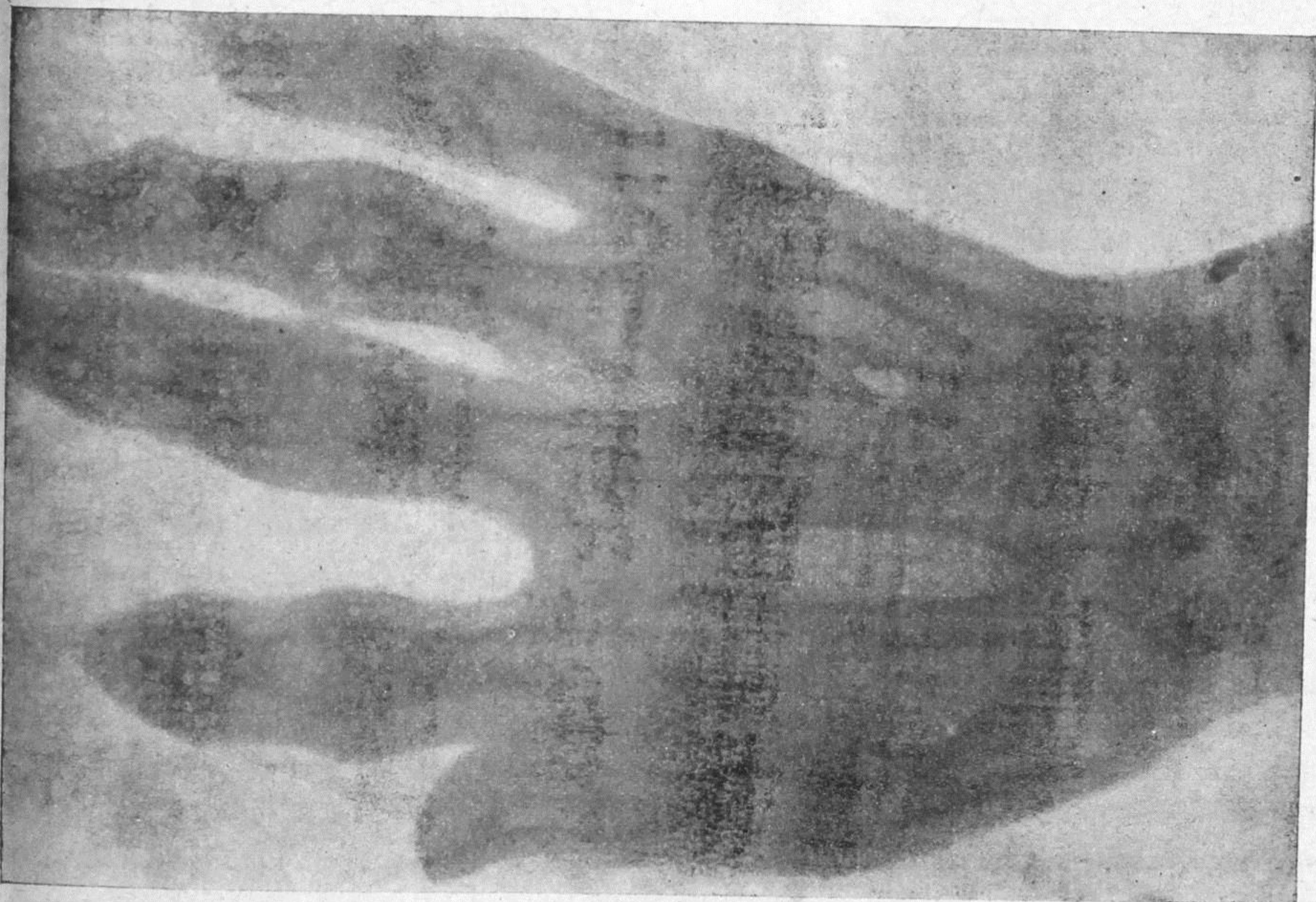


Fig. 1 - Radiografia della mano, dimostrante il rammollimento notevole delle ossa del carpo, dei metacarpi e delle falangi, e le lievi alterazioni delle articolazioni interfalangee.



biamo oggi intendere per reumatismo cronico. Si sa che oggidì è tutt'altro che facile la limitazione clinica e patogenetica di questo gruppo polimorfo di affezioni, che ancora vengono conglobate sotto il termine, destinato oramai ad essere soppresso, di reumatismo cronico, e che meglio potremmo comprendere sotto il termine generico di *osteoartropatie croniche*.

Affezioni di natura sicuramente infiammatoria ed infettiva delle membrane articolari vanno confuse ancora con alterazioni trofiche dei capi ossei articolari e dei tessuti articolari stessi, ovvero con distrofie che interessano essenzialmente i tessuti legamentosi di sostegno delle articolazioni (tale è il caso, come vedremo, della spondilosi rizomelica), od infine con malattie del ricambio, a cui le articolazioni partecipano allo stesso titolo di altri tessuti del corpo, per la infiltrazione o nello spessore dei capi ossei o nei tessuti molli articolari e periarticolari, di prodotti di un anomalo ricambio (*artropatie gottose*, *artropatia dell'alcaptonuria*).

Per quanto riguarda in ispecial modo le artropatie croniche della spina, valgono per esse le stesse considerazioni etiopatogenetiche come per le altre osteoartropatie croniche, e come per queste, possiamo in via provvisoria distinguere:

1. *Spondilopatie croniche traumatiche*.
2. *Spondilopatie croniche infettive specifiche* (tubercolosi, sifilide, tifo, reumatismo articolare acuto passato allo stato cronico).
3. *Spondilopatie croniche neuropatiche* (tabe, siringomielia, M. di Parkinson ecc.).
4. *Spondilopatie croniche gottose*.
5. *Spondilosi cronica primaria deformante od ipertrofica*.
6. *Spondilosi cronica primaria rizomelica od anchilopoietica*.

Non è esatto designare, come fanno ancora molti AA., queste sei categorie di spondilopatie croniche col nome di *spondiliti*, il quale presuppone un processo infiammatorio: giacchè questo non è affatto dimostrabile in molte forme, come nelle affezioni vertebrali delle malattie nervose gravi, e nelle forme che, per la mancanza di fattori etiologici precisabili, abbiamo denominato spondilosi croniche primarie, a tipo deformante od a tipo rizomelico.

Lasciamo ora da parte le spondilopatie croniche traumatiche, quelle neuropatiche, quelle uriche e quelle secondarie ad infezioni specifiche. Queste forme sono diagnosticabili non tanto difficilmente per i seguenti criteri clinici:

a) l'esistenza di un elemento causale noto (trauma, tubercolosi, sifilide, tifo, uricemia, tabe, siringomielia ecc.);

b) il fatto che la spondilopatia si presenta qui come un processo *localizzato* più o meno, e non esteso ed a diffusione progressiva a tutta la spina;

c) i reperti radiografici, i quali dimostrano, nelle forme infettive, processi distruttivi dei capi articolari, infiltrazioni subperiostali, subcondrali, sinovitiche; nelle forme neuropatiche, lesioni ipertrofiche bizzarre, mostruose delle ossa, mescolate a fatti di grave osteoporosi ed usura, a presenza di corpi liberi calcificati dentro e fuori dell'articolazione, in generale a notevoli deformazioni e spostamenti delle parti costituenti l'articolazione; nelle spondilopatie croniche uriche, è caratteristica poi la presenza, nello spessore delle ossa tubulari in vicinanza



delle articolazioni (eventualmente nel corpo delle vertebre), dei caratteristici focali sferici o semicircolari, a margini tagliati a stampo, veri difetti di sostanza ossea visibili ai raggi X, e dovuti all'infiltrazione urica ed al riassorbimento dei sali di calcio.

Noi dobbiamo ora prendere qui in considerazione le due ultime categorie di spondilopatie croniche; la cui patogenesi è ancora oggi, come quella dei reumatismi cronici progressivi primari o deformanti, assai oscura: due categorie di spondilopatia, che alcuni patologi vorrebbero avvicinate dal lato clinico e patogenetico, e riunite nella grande famiglia dei reumatismi cronici; mentre altri ne sostengono l'autonomia, in base a differenze sintomatologiche ed anatomopatologiche.

Gli AA. americani, come il Goldtwait, il Barker, designano queste due forme con i termini di *osteoartrite ipertrofica della spina* o *spondilite deformante* l'una, di *spondilite cronica anchilopoietica* l'altra: alla prima corrisponde il reumatismo cronico deformante delle vertebre degli altri AA., alla seconda invece il tipo descritto da Strümpell, Bechterew, Marie, ed individualizzato da quest'ultimo come *spondilose rhizomélisque* (sindesmite ossificante di Simmonds, curvatura neuropatica della colonna vertebrale di Popoff, rigidità della colonna vertebrale di Beer).

Queste due forme di *spondilosi cronica* (termine preferibile, per le ragioni dette, a quello di *spondilite cronica*) si distinguono per i seguenti caratteri:

1° Nella spondilosi deformante od ipertrofica domina l'ipertrofia dei corpi vertebrali, massime dei loro margini, che sporgono in corrispondenza dei dischi intervertebrali, dove il processo sembra iniziarsi. Qui si notano anche esostosi che vanno da vertebra [a vertebra, deformano il contorno vertebrale, possono limitare la motilità delle vertebre, senza indurre però mai un'anchilosi dei processi articolari: le doccie vertebrali appaiono più profonde, i legamenti articolari non sono ossificati. Ai raggi X, si constata appunto la deformazione del corpo vertebrale, l'ispessimento e sporgenza dei margini superiore ed inferiore, la mancanza di segni di decalcificazione evidente delle vertebre e dei loro prolungamenti (Beclère). La spina non è colpita quasi mai in tutta la sua estensione.

2° Mancano le anchilosi precoci e gravi delle grosse articolazioni prossimali degli arti: invece esistono alterazioni delle piccole articolazioni distali, poichè la spondilosi deformante è generalmente secondaria ad attacchi della polimicroartropatia cronica deformante (il reumatismo deformante degli AA.), che predilige le piccole anzichè le grandi articolazioni: la spondilosi deformante perciò, come si esprime A. Léri, è piuttosto *acromelica* che *rizomelica*. Manca poi in essa, come nelle vertebre, così nelle altre ossa lunghe o corte, quella decalcificazione e malacia, caratteristiche della spondilosi rizomelica, e bene rilevabili sul vivo con i raggi X.

3° Nella spondilosi deformante, il respiro costale persiste, perchè manca l'anchilosi costovertebrale (Lewellys Barker).

4° Nella spondilosi deformante, i disturbi subbiettivi (dolori) e funzionali delle vertebre possono essere assai moderati, nonostante che le alterazioni anatomiche siano assai progredite.

5° La spondilosi deformante colpisce per lo più soggetti in età avanzata,



sopra i 40 anni, e più spesso donne che uomini: il contrario che nella spondilosi rizomelica.

In quest'ultima, il fatto clinico caratteristico e dominante è la saldatura precoce e progressiva dei processi articolari delle vertebre, per ossificazione dei vari legamenti di queste articolazioni, anchilosi vertebrale cui si aggiunge presto o tardi l'anchilosi, per lo stesso processo di ossificazione legamentosa, delle articolazioni delle anche e dei ginocchi, meno spesso e meno completamente, l'anchilosi delle scapole e dei gomiti, talvolta anche l'anchilosi mandibolare e sternoclavicolare. Possono esser prese da anchilosi le articolazioni costovertebrali ed allora il respiro costale risulta abolito. Ai raggi X, spicca nella forma di Strümpell-Bechterew-Marie, la mancanza di ipertrofia e deformazione dei corpi vertebrali, i quali sono assottigliati e schiacciati l'uno sull'altro per un rammollimento della sostanza spugnosa, per cui le vertebre appaiono, sulla lastra, trasparenti quanto i dischi intervertebrali: i raggi dimostrano inoltre una ossificazione sia dei legamenti vertebrali laterali che del legamento longitudinale anteriore: mancano esostosi sul corpo delle vertebre. Inoltre con i raggi X è possibile rilevare una osteomalacia, una decalcificazione ed osteoatrofia diffusa a tutto lo scheletro, massime in vicinanze delle articolazioni anchilosate, ma anche a grande distanza dalle medesime. Questa osteomalacia non ha i caratteri radiologici dell'osteoatrofia e decalcificazione d'origine infiammatoria, come avviene nelle osteiti. In questi casi, come il Delorme ha bene messo in rilievo nell'esperienza fatta nei traumi di guerra, l'alterazione ossea, oltre che essere circoscritta al focolaio traumatico, presenta un aspetto vario, a chiazze, di isole più o meno nere o grigie, che si alternano con zone chiare, il che è dovuto al fatto che nell'osteoatrofia infiammatoria le zone di decalcificazione sono irregolari e frammiste a zone di addensamento osseo; inoltre esse raggiungono le interlinee articolari fino a farle scomparire, ed usurano anche i contorni delle ossa spugnose, contorni che diventano sfumati sulla lastra. Invece nel rammollimento osseo d'origine trofica, non infiammatoria, si ha decalcificazione regolare, omogenea, ed anche a grande distanza dal focolaio (traumatico, artritico, ecc.) che è punto di partenza del disordine trofico dello scheletro: le interlinee articolari sono rispettate, i contorni delle ossa spugnose sono accentuati e spiccano più netti sul resto della sostanza ossea divenuta trasparente. A questo tipo di rammollimento osseo risponde quello esistente nella spondilosi rizomelica. A causa di esso, si nota in quest'affezione il fatto della notevole diminuzione di statura dei pazienti per accorciamento della colonna vertebrale, e di più la classica deformazione del bacino, per il rammollimento delle sue ossa, a tipo di cuore di carta da giuoco. L'artropatia delle grosse articolazioni, nella spondilosi rizomelica, differisce da quella del reumatismo deformante perchè i capi articolari, nonostante il rammollimento, conservano la loro forma, la loro cartilagine, la loro interlinea articolare: solo i menischi fibrocartilaginei intra-articolari ed i legamenti esterni delle articolazioni sono ossificati.

Anche il decorso clinico della spondilosi rizomelica è abbastanza caratteristico, per il fatto che la colonna vertebrale e le vicine grandi articolazioni sono colpite a *poussées* successive, della durata di giorni, mesi, anni, separate da intervalli anche abbastanza lunghi di relativa calma, *poussées* di dolori violenti, a



carattere urente, lacerante, folgorante quasi come quelli della tabe, dolori che possono essere sproporzionati all'entità delle lesioni articolari e possono precedere di lunga mano lo stabilirsi delle anchilosi, le quali possono anche non verificarsi nell'articolazione colpita. Gli attacchi della spondilosi rizomelica hanno poi per sede di elezione i due segmenti della colonna vertebrale, a cui si attaccano gli arti, il segmento lombo-sacrale ed il segmento cervicale: e l'affezione ora inizia nei metameri inferiori e di lì tende ad invadere i metameri superiori (è interessante che la colonna dorsale può esser presa da anchilosi senza dolori nell'intervallo tra le due localizzazioni superiore ed inferiore); questo inizio nella colonna lombo-sacrale e nelle articolazioni dell'arto pelvico è proprio del tipo descritto da Strümpell e Marie (*tipo ascendente*).

In altri casi, l'affezione colpisce in primo tempo la sezione cervico-dorsale e le vicine articolazioni scapolo-omerali, e successivamente, dopo aver determinato una cifosi ed anchilosi cervico-dorsale, discende in basso (*tipo discendente* descritto da Bechterew). Esistono naturalmente tra questi due tipi forme miste, come han dimostrato Fraenkel, Simmonds, Ianssen, Anschutz, ecc. (e come dimostra, il nostro caso).

Di fronte a questa congerie di caratteri differenziali della spondilosi rizomelica dalle lesioni del comune reumatismo deformante localizzato alla spina, sta il fatto che la spondilosi Strümpell-Bechterew-Marie si è vista associarsi, non molto di rado, ad artropatie delle piccole articolazioni delle mani e dei piedi, simili a quelle del così detto reumatismo deformante (osservazioni di Schlesinger, Heiligenthal, Popoff, Silvagni, Kuln, Dana, Mayet, Simmonds, Gabbi, V. Ascoli, ecc.). Anche la nostra osservazione fa parte di questa categoria di casi.

Si comprende così perchè gli AA. si siano divisi finora, riguardo alla limitazione nosografica e patogenetica della spondilosi rizomelica, in due campi, quello dei sostenitori della identità di natura di questa sindrome col reumatismo cronico progressivo (V. Ascoli, Gabbi, Pagliani, Schlesinger, Fraenkel, Lépine, Tissier e Roque, Pribram, ecc.); e quello dei sostenitori dell'autonomia clinica-patogenetica (Cardarelli, Cantani, Silvagni, Tonetti, Magnini, Oddo, Dana, Pierre Marie e Léri).

Dopo quanto abbiain detto, possiamo oggi affermare che esistono forme di spondilosi che mentiscono la forma rizomelica, e che rientrano nel quadro del reumatismo deformante (anche alcuni dei casi di Bechterew son casi di spondilosi deformante); e vi son forme di spondilosi anchilopoietica e rizomelica autentica, che son semplicemente associate con alcuni sintomi del così detto reumatismo cronico primario o deformante: associazione che naturalmente non basta affatto per farci supporre una identità di natura dei due processi di osteoartropatia. Contro questa identità, crediamo abbia portato l'argomento forse più decisivo l'anatomia patologica e la radiologia moderna, con la dimostrazione della esistenza, nella spondilosi rizomelica, di una diffusa osteomalacia.

Queste lesioni osteomalaciche, nel nostro caso, erano così gravi ed estese, che noi non esitiamo a concludere che e per tale rammollimento scheletrico, e per i caratteri radiologici della colonna vertebrale e delle grosse articolazioni anchilosate, e per l'età giovane in cui la malattia si è iniziata, e per il decorso a tappe della sindrome, il caso da noi studiato rappresenta un esempio classico di



spondilosi rizomelica di tipo misto (tipo Strümpell-Marie + tipo Bechterew) ed associato ad alterazioni delle articolazioni delle mani, che ricordano quelle del reumatismo cronico nodoso (1).

\*\*\*

Ma una quistione ancora s'impone per il nostro caso come per gli altri di vera spondilosi rizomelica: quali sono i limiti clinici ed eziopatogenetici che separano questa affezione dall'osteomalacia comune?

In uno stadio precoce della spondilosi rizomelica, quando i dolori ossei sono intensi, e possono ancora mancare le anchilosi della colonna vertebrale e delle articolazioni prossimali, massime se trattasi di donne giovani, e le sofferenze sono localizzate al sacro, al bacino, alle regioni coxo-femorali, la diagnosi differenziale dall'osteomalacia può essere assai difficile, qualora i raggi X rivelino già una netta decalcificazione delle ossa. Nel caso di V. Ascoli, per esempio, in un primo momento, era stata fatta diagnosi di osteomalacia. Non crediamo abbiano gran valore, per la diagnosi differenziale, la ricerca dell'albumosuria, della presenza di acido lattico nell'urina, della reazione di Griess, che possono esistere, e possono anche mancare assai spesso, secondo la mia esperienza, nell'osteomalacia comune. Nè maggior valore può avere l'esame del sangue, che secondo le mie ricerche sull'osteomalacia, concordi in massima con quelle di Caporali e di Neusser, dimostra assai frequentemente una lieve alterazione clorotica, senza sensibile abbassamento del numero degli eritrociti, una diminuzione di linfociti, con aumento dei grossi mononucleari, delle forme di passaggio e degli eosinofili. Queste stesse alterazioni noi abbiamo riscontrate nel sangue della nostra malata: ma dipendendo esse da uno stato irritativo del midollo osseo, devono essere comuni così all'osteomalacia comune come all'osteomalacia della spondilosi rizomelica.

D'altronde, potendo l'osteomalacia comune associarsi, sebbene in rari casi (Arcangeli), col reumatismo cronico, può venire così a crearsi una figura clinica tale da simulare la spondilosi rizomelica.

In realtà queste possibilità cliniche di confusione coll'osteomalacia comune non si verificano quasi mai nella pratica: la compromissione precoce della colonna vertebrale e delle grosse articolazioni prossimali, con rigidità dolorosa ed anchilosi progressiva rapida della spina e delle giunture anzidette, è così caratteristica della spondilosi rizomelica che la diagnosi esatta finisce presto coll'imporsi. Resta la quistione semeiogenetica: qual'è il valore di questo rammollimento scheletrico nel determinismo di alcuni sintomi della spondilosi rizomelica?

Non è improbabile che i dolori di questa affezione (salvo quelli d'origine radicolare, per compressione delle radici) possano, come quelli dell'osteomalacia

---

(1) È interessante il fatto che queste alterazioni delle mani della nostra inferma non si erano mai accompagnate ad alcun dolore, e rivestivano un carattere familiare: anche altre volte ci è capitato osservare soggetti con le articolazioni delle dita delle mani nodose e fusiformi, ma senza alcuna sofferenza dolorifica o funzionale, senz'altri sintomi di reumatismo deformante, e con detta alterazione datante dall'infanzia.



comune, esser dovuti al processo di rammollimento delle ossa, processo, come si è detto, dominante in vicinanza delle articolazioni.

Ma A. Léri va molto più oltre: ed ammette che il fenomeno primario, nella spondilosi, è il rammollimento delle ossa: ad esso consegue l'ossificazione dei legamenti articolari e le anchilosi, per ragioni di adattamento funzionale, per una specie di processo di compensazione, avente lo scopo di riparare alla mancanza di solidità dei capi ossei articolari rammolliti, e su cui si esercitano forti pressioni, mercè l'immobilizzazione e la saldatura delle articolazioni.

Questa ipotesi di Léri non si sostiene, a mio modo di vedere, su argomenti abbastanza solidi. Si può obiettare al chiaro neurologo francese che, nell'osteomalacia comune, non avviene questa ossificazione dei legamenti articolari e dei menischi intraarticolari; che si verifica tuttavia accanto alla decostruzione ossea una esagerata ricostruzione compensatoria di osso nuovo ed una apposizione di tessuto denso, come pietra pomice, accanto al tessuto osseo neoformato (V. Reklingshausen), fino alla formazione di esostosi, che mancano invece nella spondilosi rizomelica; in questa poi le anchilosi possono colpire articolazioni su cui non agiscono pressioni notevoli, come quella dei gomiti, quella sterno-clavicolare, mandibolare, ecc.; infine il processo anchilosante è circoscritto, il processo osteomalacico assai più diffuso.

La teoria di A. Léri, che fa dunque del rammollimento delle ossa il *primum movens* di tutta la sindrome della spondilosi rizomelica, non sembra capace di risolvere l'oscuro problema del determinismo dell'ossificazione legamentosa e delle anchilosi articolari consecutive. E forse si potrebbe con argomenti, più probativi di quelli addotti dal Léri, sostenere una ipotesi del tutto opposta, e cioè che il fenomeno primario sia l'alterazione a carico dei tessuti di sostegno delle articolazioni, ed il rammollimento osseo sia un epifenomeno secondario, un disordine trofico riflesso, analogo a quello che Wolf, Sudeck, Kienböck ed altri hanno segnalato nelle affezioni articolari. Dobbiamo a questo proposito ricordare, come tali AA. hanno osservato che, anche per un trauma od una flogosi circoscritta ad una articolazione, si può verificare atrofia e decalcificazione di ossa non solo vicine, ma anche lontane. Questo stesso fatto, del reagire dello scheletro a distanza ed in forma sistematica, con osteatrofia ed osteomalacia, per cause morbose localizzate, è stato riosservato su larga scala recentemente nei traumi di guerra, e messo bene in evidenza coi raggi X da Imbért, Gagnière, Halipré, e soprattutto dal Delorme, e presso di noi, dal Trocello.

Tale distrofia ossea sistematica riflessa, caratterizzata essenzialmente dalla decalcificazione, con caratteri radiologici differenti da quelli dei processi osteitici (Vedi sopra), distrofia che può conseguire ad un trauma localizzato anche superficiale, anche non interessante tronchi nervosi, dimostra con quanta facilità il sistema osseo presenta disturbi del suo trofismo, per cause capaci di turbare, anche in via riflessa, i meccanismi nervosi, o meglio nerveoglandolari, regolatori della nutrizione dello scheletro.

Nella spondilosi rizomelica, il processo osteomalacico riveste, come si è detto, i caratteri radiologici delle osteoatrofie non infiammatorie, ma trofoneurotiche. Se esso poi sia d'origine riflessa, secondario all'affezione dei tessuti legamentosi



TAVOLA I.







Radiografia del bacino, della colonna lombosacrale e dell'articolazione del femore destro. Trasparenza dei corpi vertebrali, saldatura delle loro faccie articolari. Trasparenza degli ilei e degli ischi. Apertura del bacino a forma di cuore di carta da gioco. Decalcificazione dell'epifisi superiore del femore: ossificazione dei tessuti periarticolari e del menisco intraarticolare dell'articolazione coxofemorale.



articolari, o se così quest'affezione come quella delle ossa siano effetti di una stessa causa prima, noi non possiamo escludere nè affermare.

Quale sia la causa della spondilosi rizomelica, ignoriamo completamente. Alcuni, come il Léri, invocano una causa infettiva, che agirebbe in primo luogo producendo il rammollimento delle ossa; altri ammettono che si tratti di una trofoneurosi osteoarticolare, e secondo le moderne vedute sulla patogenesi di queste trofoneurosi, le cause dovrebbero ricercarsi in alterazioni, sia pure di origine infettiva, ovvero autotossica, di nervi vegetativi e glandole endocrine regolatrici del trofismo scheletrico. Il Magnini è così giunto, non sappiamo per quale ragionamento, ad invocare una insufficienza timica, ed a proporre l'opoterapia timica.

Le nostre ricerche sul sistema endocrinosimpatico della nostra malata non ci hanno fornito nessun argomento sicuro in favore della teoria endocrina della spondilosi rizomelica.

Le poche ricerche anatomo-patologiche esistenti, rivelando la possibile esistenza di lesioni meningo-midollari croniche (Bechterew, De Baek e Debray, Achard e Clerc), e l'esistenza, su cui abbiamo tanto insistito, di un esteso disordine trofico dello scheletro (osteomalacia) in questa affezione, parlano in favore del concetto, che essa debba considerarsi come una trofoneurosi osteoarticolare, localizzata principalmente ad alcuni metameri vertebrali (cervicali inferiori e lombo-sacrali) ed insieme, per ragioni di sinergia trofica, alle vicine e corrispondenti grosse articolazioni degli arti.

Palermo, settembre 1919.

#### LAVORI CONSULTATI.

U. ARCANGELI. — *L'Osteomalacia*. Un. Tip. Ed., Torino, 1908.

PIERRE MARIE et LÉRI. *L'Encephale*, 1906.

A. LÉRI. *Art. Spondylose rhizomélisque* in « *Lewandowski's Handbuch der Neurologie* », Bd. II, 1911.

PRIBRAM. *Art. Reumatismo cronico* in « *Nothnagel's Handbuch der spez. Pathol.* ». Bd. VII

MAGNINI. *Spondilosi rizomelica*. « *Policlinico* », Sez. med., 1913, fasc. 7.

TROCELLO. *Sui disturbi trofici delle ossa, ecc.* Roma, 1918.

LEWELLYS BARKER. *Osteoartropatie croniche*. « *Americ. journ. of medic. science* », 1914.



## III.

ISTITUTO PSICO-FISIOLOGICO DI AVIAZIONE MILITARE IN ROMA

# Sul Nistagmo spontaneo

per i professori, maggiori medici

GUGLIELMO BILANCIONI  
capo del reparto otorinolaringologico.ACHILLE ROMAGNA-MANOIA  
capo del reparto neuro-psicologico.

Donde il voltare delli occhi, che l'uno si tira dirieto l'altro...  
Quale nervo è cagione del moto dell'occhio, a fare ch'l moto  
dell'un occhio tiri l'altro.

LEONARDO DA VINCI, *Dell'anatomia*, fol. 21 r. e 42 v.,  
nell'elencare diversi argomenti di studio.

Sino a poco tempo addietro vigeva come nozione indiscussa che a labirinto integro e normalmente funzionante non si abbia alcun caso di nistagmo spontaneo che riconosca la sua origine nel meccanismo fisiologico di questo organo; per cui si arguiva che il nistagmo spontaneo — quando non fosse volontario o non si potesse attribuire a lesioni oculari o del sistema nervoso centrale — stesse a significare l'esistenza di una lesione dell'apparato vestibolare.

In rispetto a questo assioma, le norme d'idoneità all'aviazione consideravano il nistagmo spontaneo quale motivo di repulsa; ma avendo notato, durante l'esame del labirinto non acustico, che questa forma di scosse oculari è piuttosto frequente — noi l'abbiamo trovato in circa 150 candidati su oltre 3000 esaminati — e, ciò che ha grande valore, essa non si accompagna a una particolare suscettibilità di quel segmento dell'orecchio interno, poichè molti di questi soggetti avevano scarsi e fugaci fenomeni di eccitamento vestibolare, pensammo se quel nistagmo fosse di altra origine e non da imputarsi al labirinto.

Sottoponendo questi soggetti ad accurato esame neurologico, si rilevarono infatti molte turbe funzionali del sistema nervoso — come aumento esagerato dei riflessi cutanei e tendinei, dermatografismo persistente, tremori, ecc., — il che fece giudicare che il nistagmo entrasse a far parte integrale di un complesso sintomatico, che si doveva ritenere indipendente dallo stato del labirinto e che



ricorda quello che Lenoble e Aubineau hanno studiato col nome di *nistagmo-mioclonia*.

Molti di questi individui furono dichiarati idonei al pilotaggio e accompagnati da una carta, che invitava i comandi a sottoporli a sorveglianza medica nei campi-scuola; e le risposte ottenute dai sanitari addetti dimostrarono che essi hanno potuto seguire regolarmente i loro corsi, senza alcun visibile disturbo a carico dell'occhio e del labirinto.

Riportiamo un certo numero di protocolli relativi all'esame dei candidati con nistagmo spontaneo. Anzitutto diamo quelli in cui il nistagmo si accompagnava soltanto a turbe funzionali del sistema nervoso:

Candidato n. 1477. — Nulla al naso-faringe e all'orecchio.

Nistagmo spontaneo orizzontale nei due sensi, nelle posizioni di estrema lateralità dei bulbi.

Con la sedia rotante a tronco eretto si ottiene:

→ D = 53" Nistagmo orizzontale, rapido, ampio.

→ S = 53" Nistagmo " " "

Modica congestione del volto dopo la seconda rotazione.

Tremori delle palpebre socchiuse. Ipocinesi del VII inferiore D. Nulla a carico degli altri nervi cranici. Tremori delle dita a mani estese. Nulla a carico della motilità attiva e passiva degli arti. Deambulazione normale; non Romberg. Riflessi tendinei e periostei degli arti superiori vivaci. Rotulei e achillei esagerati d'ambo i lati. Plantari presenti (flessione della dita). Cremasterici, addominali ed epigastrici vivaci in ambo i lati. Faringei e corneo-congiuntivali presenti. Pupille eguali, iridi reagenti alla luce e alla accomodazione. Nessun disturbo della sensibilità tattile e dolorifica. Dermografismo rosso piano, spiccato e persistente.

Polso in decubito orizzontale 76, verticale 84.

Pressione col Pachon, Mx 160, Mn 100.

Emotività discreta.

Candidato n. 1478. — Nulla al naso-faringe e all'orecchio.

Nistagmo spontaneo rotatorio lento, nella posizione di estrema lateralità dei bulbi, specialmente verso S.

Con la sedia rotante si ottiene:

→ D = 76" e oltre, orizzontale, rapido, a scosse brevi, eguali.

→ S. = 82" e oltre, rapido, orizzontale, a scosse brevi.

Contegno normale nelle altre prove del labirinto.

Vivaci tremori delle palpebre nella costrizione delle rime. Nulla a carico degli altri nervi cranici. Normale la motilità attiva e passiva degli arti superiori e inferiori. Deambulazione normale; non Romberg. Riflesso tendineo bicipitale pronto a D e a S, tricipitale debole, periostei superiori deboli. Rotulei, achillei molto vivaci. Plantari esagerati (flessione delle dita). Cremasterici, addominali ed epigastrici, presenti a D. e a S. Pupille eguali, iridi reagenti alla luce e all'accomodazione; più pronta la reazione a S. Riflessi faringeo e congiuntivale vivaci. Normale la sensibilità tattile e dolorifica. Nessun disturbo della sensibilità profonda e del senso delle attitudini segmentarie. Dermografismo angioparalitico spiccato e persistente.

Polso in posizione orizzontale 84, verticale 108.

Pressione sanguigna col Riva-Rocci 120.

Emotività discreta.

Candidato n. 1518. — Nulla di notevole al rino-faringe e all'orecchio.

Scosse nistagmiformi abbastanza ampie, rapide, orizzontali all'esplorazione binoculare, meno a quella monoculare, nei soli movimenti di lateralità.



Con la sedia rotante si ottiene:

→ D = 65'' di nistagmo orizzontale a scosse brevi, rapide.

→ S. = 51'' in un primo periodo rapidissimo, a gruppi, ampio, continua a gruppi meno ampio.

Nelle altre prove del labirinto non acustico contegno normale.

Tremori evidenti delle palpebre a occhi serrati. Nulla a carico dei nervi cranici, e della motilità attiva e passiva degli arti. Spiccati tremori delle dita a mani estese. Deambulazione normale, non Romberg. Deboli i riflessi tendinei e periostei degli arti superiori, rotulei ed achillei esagerati. Plantari deboli, riflessi addominali, epigastrici vivaci specialmente a S. Riflesso faringeo e corneo-congiuntivale pronti. Pupille uguali, iridi pronte alla luce. Mancano disturbi della sensibilità. Dermografismo spiccato e persistente oltre i quindici minuti.

Polso orizzontale 72, verticale 75. Riva-Rocci = 130.

Emotività discreta.

Candidato n. 2241. — Nulla a carico del naso-faringe e dell'orecchio.

Nistagmo spontaneo a piccole scosse nei due sensi.

Dopo la rotazione a busto eretto si ebbe:

→ D = 63'', Nistagmo orizzontale, rapidissimo, a scosse brevi;

→ S. = 68'', Nistagmo orizzontale, molto rapido, a scosse brevi.

Il contegno dopo questa e nelle altre prove del labirinto è stato normale. Il polso prima della rotazione 68, dopo 80.

Nulla a carico dei nervi cranici. Vivaci tremori della lingua protrusa e delle dita a mani estese. Normale la motilità degli arti superiori e inferiori. Deambulazione normale, Romberg assente. Riflessi tendinei agli arti superiori, achillei e rotulei vivaci; cremasterici, addominali ed epigastrici pronti. Pupille uguali, iridi pronte alla luce. Nulla a carico della sensibilità tattile e dolorifica e del senso di posizione e coordinazione dei movimenti.

Dermografismo rosso, pronto, spiccato.

Polso in decubito orizzontale 64, verticale 78. Riva-Rocci = 115.

Emotività discreta.

\*  
\* \*

Facciamo seguire a questi esempi di nistagmo spontaneo puro, non vestibolare, almeno ai nostri metodi d'esame, altri casi in cui le scosse oculari ritmiche si verificavano in soggetti con qualche disturbo cardiaco, renale e del sistema nervoso.

Candidato n. 1772. — Nulla di abnorme al naso-faringe e all'orecchio.

Nistagmo spontaneo nei due sensi, specialmente nella rotazione del bulbo in alto e all'esterno.

Con la rotazione a busto eretto si ottiene:

→ D. = 43'' Nistagmo orizzontale, rapido, ampio.

→ S. = 50'' Nistagmo orizzontale, ampio a gruppi.

Modica congestione del volto durante la prima rotazione; pallore e vertigini durante la seconda. Il polso prima della rotazione era 75, dopo la seconda 84. Titubazione su un solo piede; deviazione a sinistra nella deambulazione a occhi bendati.

Tremori delle palpebre nella costrizione delle rime e tremori fascicolari della lingua protrusa. Nulla a carico degli altri nervi cranici. Normale la motilità attiva e passiva degli arti; tremori delle dita a mani protese. Deambulazione normale, non Romberg. Riflesso bicipitale vivo, vivaci i rotulei e gli achillei e plantari. Cremasterici presenti; addominali ed epigastrici eguali e alquanto vivaci d'ambo i lati. Nessun disturbo delle diverse sensibilità. Dermografismo rosso, piano, persistente.

Polso in decubito orizzontale 70, verticale 82. Riva-Rocci = 135.

Emotività discreta.



Candidato n. 2127. — Nulla al naso-faringe e all'orecchio.

Esiste nistagmo spontaneo orizzontale abbastanza vivace nei due sensi.

Dopo la rotazione a busto eretto si ha:

→ D = 31" orizzontale, rapido, ampio.

→ S = 47" rapidissimo, orizzontale, a gruppi, a scosse brevi.

Contegno successivo normale; anche nelle altre prove.

Il cuore deborda a destra di mezzo cm.; si ha un lieve rumore sistolico alla base. Il polso in decubito orizzontale è 104, verticale 122. Il Riva-Rocci dà 155; dopo dieci flessioni sulle gambe 170; col Pachon Mx 155, Mn 90.

Normali i movimenti dei globi oculari, ma dopo qualche tempo nelle posizioni di estrema lateralità dello sguardo o quando i bulbi sono fortemente rotati in alto e all'infuori o all'indentro, sia all'esplorazione monoculare che binoculare, si manifestano brevi e vivaci scosse di nistagmo. Nulla a carico degli altri nervi cranici. Vivaci tremori delle dita a mani estese. Normale la motilità attiva e passiva degli arti superiori e inferiori. Deambulazione normale. Romberg assente.

Notevolmente vivaci i riflessi tendinei e periostei degli arti superiori, alquanto più a S. che a D. Rotulei esagerati, idem gli achillei. Plantari vivaci (flessione delle dita), cremasterico sinistro vivace (testicolo destro ectopico); addominali ed epigastrici normali e vivaci d'ambo i lati. Pupille uguali, iridi pronte alla luce. Non si rilevano disturbi della sensibilità tattile e dolorifica. Normale il senso della coordinazione dei movimenti e delle attitudini segmentarie. Dermografismo rosso piano spiccato.

Emotività debole.

Candidato n. 1922. — Nulla alle prime vie respiratorie e all'orecchio.

Nistagmo spontaneo, specie nell'estremo sguardo a destra.

Dopo la rotazione a tronco eretto si ha:

→ D = 42", orizzontale, eguale, rapido.

→ S = 49", orizzontale, rapidissimo.

Contegno normale; il numero dei polsi non viene modificato.

Polso in posizione orizzontale 76, verticale 88. Pressione col Riva-Rocci 118. Primo tono impuro su tutti i focolai.

Emotività discreta.

Candidato n. 2253. — Nulla al naso-faringe e all'orecchio.

Nistagmo spontaneo nei due sensi, piuttosto ampio.

Dopo la rotazione a busto eretto (oltre la midriasi accentuata) si ha:

→ D = 39" (e oltre) Nistagmo ampio, orizzontale, rapido.

→ S = 45" (e oltre) Nistagmo rapidissimo a gruppi, orizzontale.

Deviazione a S. nella deambulazione a occhi chiusi.

Prima dalla rotazione il polso è 92, dopo 96.

Nelle posizioni estreme dello sguardo e specialmente in quelle di lateralità si nota la comparsa di scosse di nistagmo che hanno la caratteristica di essere piuttosto lente e molto ampie. Nulla a carico degli altri nervi cranici e della motilità attiva e passiva degli arti superiori e inferiori. Deambulazione normale. Romberg assente. Riflessi tendinei superiori periostei vivaci. Rotulei esagerati. Achillei vivaci. Plantari deboli, cremasterici pronti, addominali, epigastrici presenti. Pupille uguali, iridi pronte alla luce. Nulla a carico della sensibilità tattile e dolorifica e del senso di posizione e coordinazione dei movimenti. Dermografismo rosso spiccato.

Il cuore deborda a destra di un cm.; l'azione cardiaca è concitata. Il polso in decubito orizzontale è 96, verticale 108. Il Riva-Rocci dà 120; col Pachon Mx 130, Mn 70.

Emotività forte.

Candidato n. 1892. — Nulla al naso-faringe e all'orecchio.

Nistagmo spontaneo orizzontale, scosse brevi e rapide nei due sensi.

Dopo la rotazione a tronco eretto si ha:

→ D = 38" e scosse rapidissime, a gruppi, orizzontali, brevi.

→ S = 45" rapidissime, orizzontali, ampie, eguali.



Congestione del volto durante la seconda rotazione. Dilatazione ritmica delle pinne nasali. Contegno nelle altre prove normale. Il polso prima della rotazione 76, dopo 92.

Normali i movimenti dei globi oculari; nella posizione di estrema lateralità e dopo ripetute escursioni dei globi stessi si manifestano scosse di nistagmo brevi e rapide. Lievi tremori delle palpebre socchiuse. Nulla a carico degli altri nervi cranici. Normale mobilità degli arti superiori e inferiori. Deambulazione normale. Non Romberg. Riflessi tendinei e periosteali degli arti superiori normali. Rotulei ed achillei esagerati. Plantari normali (flessione delle dita). Cremasterici, addominali ed epigastrici presenti e normali d'ambo i lati. Faringeo vivace, corneo-congiuntivale presente. Pupille ampie uguali reagenti alla luce. Non si rilevano disturbi della sensibilità tattile e dolorifica degni di nota. Nessun disturbo della coordinazione e del senso delle attitudini segmentarie. Dermografismo rosso spiccato.

Cuore: toni oscuri su tutti i focolai. Polso in decubito orizzontale 88, verticale 98. Riva-Rocci = 150.

Emotività discreta.

Candidato n. 2459. — Cuore deborda a destra di mezzo cm.

Rumore sistolico sulla polmonare. Polso in decubito orizzontale 64, in stazione verticale 76. Riva-Rocci = 145. Pachon Mx 150, Mn 80. Albuminuria.

Scosse di nistagmo spontaneo orizzontale nei due sensi.

Dopo la rotazione a tronco eretto si ha:

→ D = 32" e oltre, rapido, orizzontale, a scosse brevi;

→ S = 28" più ampio, a gruppi, orizzontale.

Contegno normale; polso prima della rotazione 60, dopo 68.

Dopo rotazione col tronco piegato in avanti di 90°, si ha:

→ D caduta verso D di 12°, nistagmo orizzontale, correzione in 14".

→ S caduta verso S di 20°, modica congestione del volto, qualche scossa di nistagmo rotatorio.

Emotività discreta.

Candidato n. 1936. — Nulla al naso, faringe e all'orecchio.

Nistagmo spontaneo rotatorio, specie nell'estremo sguardo a destra.

Dopo la rotazione a tronco eretto si ha:

→ D = 41" orizzontale, rapido;

→ S = 51" e oltre, orizzontale, rapido, seguito da scosse rotatorie.

Il contegno nelle altre prove è normale. Prima della rotazione il polso è a 100, dopo a 107.

Bene conservati i movimenti dei bulbi oculari sia dell'esplorazione monoche binoculare; nelle posizioni estreme dello sguardo si hanno delle scosse nistagmiche vivaci. Vivaci tremori delle palpebre durante la costrizione delle rime. Nulla a carico degli altri nervi cranici. Fini tremori delle dita a mani estese. Nulla a carico della motilità attiva e passiva degli arti superiori e inferiori. Deambulazione normale. Non Romberg. Rotulei esagerati, achillei idem, plantari vivaci (flessione delle dita). Cremasterici presenti; addominali ed epigastrici pronti d'ambo i lati. Pupille ampie, reagenti molto torpidamente alla luce. Faringeo assente, corneo-congiuntivale debole. Nulla a carico della sensibilità tattile e dolorifica e della sensibilità profonda.

Cuore: lieve rumore sistolico alla base.

Polso in decubito orizzontale 84, verticale 100. Riva-Rocci 145. Albuminuria.

Emotività fortissima.

Candidato n. 2231. — Nulla al naso, faringe e all'orecchio.

Nistagmo spontaneo orizzontale, specie nell'estremo sguardo a destra.

Dopo la rotazione col tronco eretto si ha:

→ D = 70" e oltre, orizzontale, ampio, a scosse eguali.

→ S = 80" e oltre, " " " " " "

Modica congestione del volto. Polso prima della rotazione 76, dopo 104. Normale il contegno nelle altre prove.



Normali i movimenti dei globi oculari; nelle posizioni di estrema lateralità, specialmente verso destra, si notano scosse di nistagmo orizzontali vivaci. Vivaci tremori delle palpebre socchiuse e della lingua protrusa e delle dita a mani estese. Nulla a carico della motilità attiva e passiva degli arti superiori e inferiori. Deambulazione normale, Romberg assente. Riflessi tendinei e periostei degli arti inferiori e superiori deboli. Rotulei vivaci; plantari presenti (lieve flessione delle dita). Pupille uguali; iridi pronte alla luce. Cremasterici, addominali, epigastrici notevolmente vivaci. Nessun disturbo della sensibilità tattile e dolorifica e del senso di posizione e coordinazione dei movimenti. Dermografismo scarso.

Albuminuria. Polso in decubito orizzontale 64, verticale 72. Riva-Rocci = 140; dopo dieci flessioni sulle gambe 148.

Emotività debole.

\*\*\*

Raccogliamo in un paragrafo a sè i risultati di due visite di controllo dopo caduta in volo:

N. 2117. — Visita di controllo del Sotto-tenente M. B.

Il 25 giugno 1918 cadde con l'apparecchio dall'altezza di 500 m. riportando commozione cerebrale, ferite alla regione orbitale sinistra, al naso, contusioni multiple. Accusa stanchezza generale, che si esacerba nelle ore vespertine, facile amnesia.

Dopo la rotazione a busto eretto (oltre la midriasi accentuata) si ha:

→ D = 42" orizzontale rapido a scosse ineguali.

→ S = 45" » » » »

Nella deambulazione fatta subito dopo, a occhi bendati, sbandamento a S. Prima della rotazione il polso è 60, dopo 64.

Normali i movimenti dei globi oculari; nelle posizioni di estrema lateralità, e anche di rotazione in alto, si manifestano scosse di nistagmo brevi e piuttosto vivaci. Manifesto il segno di Graefe, ma non Moebius nè Stellwag. Buona la costrizione delle rime palpebrali d'ambo i lati. Nulla a carico degli altri nervi cranici. Normale la motilità attiva e passiva degli arti superiori e inferiori. Deambulazione normale. Romberg assente. Riflessi tendinei e periostei degli arti superiori vivaci. Rotulei esagerati, il sinistro maggiore del destro. Achillei vivaci ed uguali. Non clono del piede. Plantari vivaci (flessione delle dita). Cremasterici, addominali ed epigastrici vivaci. Pupille, uguali, iridi pronte alla luce. Nessun disturbo della sensibilità tattile e dolorifica, del senso delle attitudini segmentarie. Dermografismo rosso alquanto spiccato.

N. 2184. — Visita di controllo del Sottotenente O. V., in seguito a caduta da 150 m. con l'apparecchio, durante il volo (7 giugno 1918).

Nel 1915 ebbe otite media sinistra da fenomeni di scoppio; ora non si nota che una piccola cicatrice sulla M. T.

Dopo l'incidente aviatorio ebbe paralisi del velo palatino (rigurgito dei cibi pel naso, impossibilità della deglutizione), rigidità delle prime vertebre cervicali e del collo, afonia quasi completa. Persiste tuttora rigidità della nuca, meno accentuata, la voce è tornata, sebbene incompleta (mancano le note acute). La motilità delle corde vocali, respiratoria e fonatoria, è normale: v'è iperemia del vestibolo laringeo.

Nulla a carico dei nervi cranici. Limitati i movimenti attivi di flessione del capo e di rotazione laterale. Limitati gli stessi movimenti passivi perchè il soggetto accusa, durante i medesimi, dolori piuttosto forti alla nuca. Nulla a carico della motilità attiva e passiva degli arti superiori e inferiori. Deambulazione normale. Romberg assente. Riflessi tendinei e periostei degli arti superiori vivaci, notevolmente esagerati i rotulei, gli achillei ed i plantari (flessione delle dita e retrazione vivace dell'arto corrispondente). Cremasterici deboli, addominali ed epigastrici vivaci, pupille uguali, iridi pronti alla luce. Normale la sensibilità sul tronco e sugli arti. Ipoestesia tattile e dolorifica su tutta la metà



sinistra del capo e metà sinistra della nuca e del collo. La compressione delle vertebre verticali suscita vivo dolore.

Esiste nistagmo vivace spontaneo nei due sensi, orizzontale e rotatorio.

Dopo la rotazione a tronco eretto si ha:

→ D = 34'' Nistagmo orizzontale, rapido a scosse brevi.

→ S = 36'' » » rapidissimo, a scosse brevi.

Contegno nelle altre prove normale. Il polso prima della rotazione 57, dopo 60 (orizzontale 60, verticale 72).

Pressione col Pachon Mx 130, Mn. 90.

Albuminuria. Emotività debole.

\* \* \*

Nei due casi seguenti vi era stata una lesione dell'orecchio medio, della quale non rimanevano che gli esiti, senza alcuna speciale suscettibilità del labirinto.

Candidato n. 2065. — Esiti di otite media purulenta bilaterale; cicatrici aderenti al promontorio a destra.

Impurità del I tono nella polmonare. Polso in decubito orizzontale 72, verticale 100. Riva-Rocci = 115. Albuminuria.

Nistagmo spontaneo orizzontale nei due sensi.

Dopo la rotazione a tronco eretto si ha:

→ D = 70'' e oltre orizzontale, ampio, eguale.

→ S = 80'' e oltre orizzontale, a scosse eguali, di media ampiezza.

Contegno normale; lieve deviazione a destra nella deambulazione a occhi chiusi. Il polso prima della rotazione ha 88 battiti, dopo 120.

Emotività discreta.

Candidato n. 2049. — Ha sofferto di otite media purulenta cronica bilaterale, di cui si hanno esiti cicatriziali.

Primo tono impuro alla punta, lieve rumore sistolico alla base, con sdoppiamento e rinforzo del II sulla polmonare.

Polso in decubito orizzontale 88, in stazione verticale 100. Riva-Rocci = 138; Pachon Mx 150, Mn 85. Albuminuria.

Scosse di nistagmo spontaneo nei due sensi.

Dopo la rotazione a tronco eretto si ha:

→ D = 60'' e oltre, a scosse eguali, di media ampiezza.

→ S = 64'' orizzontale, ampio, eguale.

Contegno normale. Emotività discreta.

\* \* \*

Riferiamo infine alcuni esempi notevoli per l'emotività imponente, rilevabile in special modo alla reazione vascolare e respiratoria. In alcuni si prolungavano oltre la norma i tempi di reazione agli stimoli visivi e acustici.

Candidato n. 1956. — Azione cardiaca concitata, lieve rumore sistolico alla base. Polso in decubito orizzontale 92, in stazione verticale 108. Riva-Rocci 145.

Scosse di nistagmo nei due sensi.

Dopo la rotazione a tronco eretto, si ha:

→ D = 57'' orizzontale, rapido, ampio.

→ S = 65'' e oltre, orizzontale, rapido, ampio.

Modica congestione del volto, leggero stupore. Nella deambulazione a occhi chiusi tendenza a destra. Prova statica sull'uno o sull'altro piede buona.

Polso prima della rotazione 100, dopo 92.

Emotività forte.



Candidato n. 1972. — Nistagmo spontaneo nei due sensi.

Dopo la rotazione a tronco eretto, si ha:

→ D = 70'' e oltre, orizzontale, rapidissimo, a gruppi;

→ S = 66'' con gli stessi caratteri.

Notevole congestione del volto. Accusa nausea e vertigini. Nella deambulazione a occhi chiusi tende a sinistra; si mostra incerto, titubante per paura.

Prima della rotazione il polso ha 77, dopo 88. Si ripete l'esame generale dopo due giorni con eguale risultato.

Polso in decubito orizzontale 84, verticale 100. Riva-Rocci = 125. Tempi di reazione lunghi (visivo 175; acustico 173).

Emotività forte.

Candidato n. 1974. — Nistagmo spontaneo vivace nei due sensi, orizzontale.

Dopo la rotazione a tronco eretto si ha:

→ D = 75'' e oltre, orizzontale, rapido, a scosse brevi;

→ S = 67'' con gli stessi caratteri.

Lieve congestione del volto; polso prima della rotazione 90, dopo 100.

Polso (al reparto della visita somatica) orizzontale 72, verticale 92. Riva-Rocci = 145.

Tempi di reazione lunghi (visivo 187; acustico 170).

Emotività fortissima.

Dall'esame dei nostri casi risulta adunque che esiste un nistagmo in soggetti che presentano disturbi funzionali isolati o molteplici del sistema nervoso e senza alcun segno a carico dell'occhio e dell'orecchio medio e interno: si tratta di scosse di nistagmo persistenti, rapide, ritmiche, di solito orizzontali, nell'estremo sguardo laterale, nistagmo per la insorgenza del quale non si può dimostrare alcuna speciale eccitazione artificiale, capace di provocarlo come normalmente. È un *nistagmo spontaneo*, in quanto non v'è lesione del labirinto e dei suoi centri e per determinarlo non influisce alcuno stimolo provocato (irrigazione di acqua fredda o calda nel condotto uditivo, esterno ecc.) o apprezzabile con i nostri mezzi di osservazione.

In questi casi all'esame accurato, spesso ripetuto, del labirinto, specialmente con gli stimoli rotatori, non si provoca alcun segno che possa far pensare a una abnorme sensibilità vestibolare. Dopo la rotazione a tronco eretto il nistagmo spontaneo di solito si accentua, si fa più rapido, spesso da eguale che era si raggruppa, talora si rende più ampio; queste modificazioni possono persistere per alcun tempo dopo avvenuta la rotazione. Anche la rotazione col tronco piegato in avanti di 90° non dà che i segni consueti, cioè la caduta nel senso della rotazione col nistagmo di segno opposto, quasi sempre oscillatorio, orizzontale e verticale. Mancano le nausee, il vomito, le vertigini; subito dopo il soggetto può camminare avanti e indietro, a occhi bendati, secondo le prove di Babinski e Weil, senza disturbi dell'equilibrio e dell'orientamento. Le reazioni vascolari consuete sono contenute entro i limiti normali, a meno che non vi sia concomitante lesione cardiaca. I tempi di reazione sono di solito quelli medi. L'emotività è pure discreta, eccetto in pochi soggetti, in cui appare pronta, violenta, specie a carico del sistema cardio-vascolare.

Quale è il significato, la natura di questo nistagmo, che di certo non è di



origine oculare, nè tossica (1), nè vestibolare, nè da lesione encefalica? Se le condizioni nelle quali si osserva il nistagmo spontaneo fossero sempre chiarite a sufficienza, avremmo la guida più sicura a spiegare il suo meccanismo anche nei casi in cui esso viene provocato. Ma noi siamo a tale, da dovere chiamare «spontaneo» il nistagmo ogni qualvolta esso non venga prodotto mediante stimoli esterni che dirigiamo — direttamente o meno — all'apparato vestibolare e fors'anco agli stessi centri e vie nervose che sono collegati al fenomeno. E se questi fatti che si svolgono per irritazione interna lasciassero una traccia anatomica perseguibile e valutabile, avremmo stabilito con certezza quali organi veramente partecipano al nistagmo. Ma non risulta che ciò sia avvenuto: l'autopsia degli individui con nistagmo ha dimostrato a volte lesioni che interessavano zone cerebrali e cerebellari disperate o il tronco del nervo vestibolare, lesioni sempre cospicue e ampie, non atte a segnalare il decorso delle vie afferenti o efferenti nè i centri genetici del nistagmo.

Inoltre esistono il nistagmo volontario, il *nistagmo associato* di STRANSKY (in soggetti nervosi, i tentativi di chiudere le palpebre, mantenute aperte con le dita, producono nistagmo) e il *nistagmo riflesso* di BAER (nelle congiuntiviti la retrazione anche debole di una palpebra dà oscillazioni ondulatorie orizzontali del bulbo), nei quali — come nel nistagmo ottico e nel tossico — l'eccitamento segue una via diversa da quella abituale per raggiungere i centri nervosi, poichè non è possibile che in questi casi il nistagmo si svolga indipendente da un'azione centrale.

Neppure sperimentalmente si è chiarito il problema, avendo esplorato il comportarsi del nistagmo sugli animali dopo operazioni sul sistema nervoso ben più imponenti e gravi degli stimoli sufficienti a fare apparire il nistagmo nell'uomo. E invero la sezione del nervo vestibolare, l'emisezione del bulbo, le lesioni del cervelletto, l'ablazione di un emisfero cerebrale, se attesano il loro partecipare al nistagmo, nulla depongono sul suo intimo significato. Del pari le osservazioni cliniche che riguardano i *movimenti associati*, di parte o di tutto il corpo, al nistagmo valgono a riaffermare che i centri superiori presiedono allo svolgersi di questi movimenti oculari, ma non spiegano come essi avvengano.

Una pregiudiziale dobbiamo inoltre porre ed è precisamente quella relativa a una convenzione di nomenclatura, che ha la sua importanza per la chiarezza dei nostri concetti circa l'epiteto «spontaneo».

A noi sembra di non poter seguire la maggior parte degli autori, i quali, dando una interpretazione arbitraria dell'aggettivo, chiamano spontaneo un nistagmo sicuramente dovuto a lesioni del vestibolo o dei centri nervosi connessi con quello, nistagmo che insorge e si mantiene per questi stimoli interni.

Noi preferiamo tornare al significato filologicamente più esatto dell'aggettivo «spontaneo», richiamando l'uso classico delle frasi, in cui *homo suae spontis* era

---

(1) Accenniamo agli agenti tossici esogeni; poichè alcuno potrebbe pensare se eventualmente l'albuminuria di cui soffrivano varii nostri candidati non possa rappresentare un fattore di tossicità.



l'uomo padrone di sè stesso, che non dipende da alcuno; *arbor suae spontis* la pianta che viene da sè, senza essere coltivata o educata dall'opera nostra. È bene, ad ogni modo, qui riferire in breve i caratteri di quello che, secondo gli AA., va considerato come nistagmo spontaneo e che, per noi, è una forma nettamente vestibolare secondaria, che insorge indipendentemente dal nostro intervento con la sedia rotante o con le prove calida o frigida.

COPPEZ ha distinto il *nistagmo spontaneo vestibolare in periferico*, che dipende da una lesione del vestibolo o del nervo vestibolare; e in *centrale*, da un'altezzazione dei nuclei vestibolari o delle loro connessioni immediate.

Questo nistagmo qualche volta rassomiglia al galvanico, forse perchè dipende — come quest'ultimo — dall'irritazione di tutto l'apparato vestibolare; raramente ha tale intensità da rendersi manifesto in tutte le posizioni dei bulbi, ma occorre, a porlo in evidenza, invitare il malato a volgere lo sguardo in date direzioni. Esso ha carattere orizzontale od anche rotatorio; più di rado è verticale a sguardo diretto verso l'alto, e allora le oscillazioni dei bulbi spesso s'accompagnano a movimenti sincroni delle palpebre. A volte è permanente o appare soltanto quando il malato volge lo sguardo verso il lato sano, poichè l'eccitazione labirintica di un lato dà luogo a nistagmo diretto verso il lato opposto. Questo fenomeno si verifica oltre che nelle labirintiti acute, nelle flogosi gravi dell'orecchio medio che determinano turbe collaterali nel labirinto. L'ampiezza del nistagmo è in rapporto più con lo stato di acuzie che con l'intensità del processo e se l'affezione ha decorso lento, il nistagmo detto spontaneo può non apparire.

Come sintoma d'irritazione, esso è transitorio ed è suscettibile d'attenuarsi fino a dileguare (per la distruzione degli elementi sensitivi o il miglioramento e la guarigione delle lesioni labirintiche); in qualche caso — come gli acufeni dovuti a irritazione — può mantenersi a lungo. Quando assuma carattere accessionale, con durata periodica di pochi minuti, si possono distinguere due tipi di scosse oscillatorie, l'uno costituito da movimenti frequenti e poco estesi, l'altro da moti più lenti e più ampi.

I sintomi di eccitazione o di paralisi del labirinto differiscono per la direzione del nistagmo (BREUER). Una eccitazione delle terminazioni nervose, dovuta a un processo morboso, determina un nistagmo inverso, diretto al lato malato, che di solito si presenta « spontaneamente » orizzontale, soprattutto perchè, per ragioni anatomiche e fisiologiche, il canale orizzontale è più facilmente in attività esaltata. Se, nel decorso di un'affezione labirintica iniziata con fenomeni irritativi a carico del canale semicircolare esterno (nistagmo orizzontale verso il lato opposto), si manifestano scosse rotatorie, è probabile, secondo MOURE e CAUZARD, che l'irritazione guadagni la regione ampollare vicina, del canale superiore. Ma questi fatti hanno importanza più dottrinale che pratica; in clinica difficilmente si osserva questa eccitazione graduale.

In alcuni soggetti, avvenuta la distruzione di ambedue i labirinti per suppurazione, nelle direzioni laterali dello sguardo può persistere il nistagmo che, non essendo provocato o influenzato dagli stimoli vestibolari artificiali, è da supporre provenga dall'irritazione del nervo vestibolare.



ALEXANDER ha notato un tipo speciale di nistagmo spontaneo bilaterale, orizzontale e rotatorio quando lo sguardo è diretto verso il lato sano, orizzontale nello sguardo verso il lato malato: ciò in rapporto con l'abolizione funzionale dell'apparecchio terminale, congiunta a un'eccitabilità abnorme del nervo, il che si verificherebbe all'inizio e alla fine delle malattie del labirinto.

Il nistagmo spontaneo periferico per lesione del nervo vestibolare ha gli stessi caratteri di quello prodotto da lesione del labirinto, con una durata molto più lunga.

La forma centrale è data da un'alterazione dei nuclei vestibolari o delle loro connessioni, importa quindi lo stabilire la sede esatta del nistagmo vestibolare, per avere precisi indizi diagnostici, poichè di frequente le lesioni suppurative dell'orecchio medio e interno sono accompagnate da processi flogistici intracranici (meningiti, ascessi, ecc.).

A differenza del nistagmo spontaneo periferico che è diretto verso il lato sano, il centrale — essendo l'effetto di un'alterazione parziale o totale dei nuclei vestibolari — non ha orientazione costante e può assumere tutte le varietà. Un nistagmo spontaneo, intenso e persistente senza modificazioni, è quasi sempre di origine intracranica. All'inizio della lesione nucleare il nistagmo non ha orientamento ben definito, ma quando la lesione è conclamata, esso è rivolto verso il lato malato. Qualche volta se al principio esiste una lesione del nervo vestibolare, il nistagmo è orientato verso il lato sano e se essa si diffonde ai nuclei le scosse s'invertono e il labirinto si mostra ineccitabile alla « prova calda » per l'abolita funzione del nervo.

Si distinguono due varietà di nistagmo spontaneo centrale a seconda che sia accompagnato o meno da lesione labirintica. Se l'abolizione funzionale di un labirinto — dimostrata dai metodi di esame vestibolare — s'accompagna a un nistagmo diretto dallo stesso lato, questo è d'origine intracranica, chè se il processo morboso fosse localizzato al labirinto sarebbe orientato verso il lato opposto.

Il nistagmo spontaneo, indipendente da malattie del labirinto, del tronco del vestibolare può essere provocato da lesioni dei nuclei vestibolari oppure da fenomeni di compressione per lesioni della regione perinucleare o anche da azioni a distanza (tumori cerebellari). Tuttavia un apparecchio vestibolare integro presenta notevoli modificazioni d'eccitabilità nelle affezioni intracraniche; e così RUTIN e HAUTANT dimostrarono un nistagmo provocato molto accentuato nel corso delle lesioni della fossa cerebrale posteriore, in guisa che il post-nistagmo da rotazione può avere una durata doppia e il nistagmo calorico accorcia il suo periodo di latenza.

\* \* \*

Ora tutte queste condizioni patogenetiche mancavano nei nostri casi, nei quali — a bene osservarli — si avevano soltanto delle turbe funzionali del sistema nervoso e, in alcuni, disturbi a carico del cuore e del rene. Il nistagmo appare qui veramente come la manifestazione di uno squilibrio nell'associazione fisiologica dei centri psico-motori e dei centri riflessi sensoriali dei movimenti



coniugati degli occhi. Questo squilibrio non si rivela in generale che durante un movimento coniugato degli occhi comandato da uno dei centri psico-motori, e soltanto quando è molto intenso può impedire l'equilibrio statico degli occhi in istato di riposo. Mentre il nistagmo d'origine vestibolare consiste in una specie di dinamismo abnorme, indotto sia da una lesione patologica, sia da un'eccitazione artificiale dell'apparato sensoriale periferico o delle sue vie centripete, l'una e l'altro di tal natura da poter esplicare una influenza di segno contrario sul centro psico-motore e sul centro sensoriale dei movimenti corrispondenti, cioè un'influenza inibitrice sul primo e iperestizzante sul secondo; nel nistagmo che abbiamo convenuto di chiamare spontaneo il *primum movens* rimane più oscuro.

Per giudicare quindi il valore del sintoma nistagmo che si manifesta nella posizione di estrema lateralità dei bulbi oculari o più raramente di estrema rotazione in alto od in basso, in individui giovani senza lesioni gravi e apparenti dei vari organi e sistemi, ma nei quali si è riscontrato qualche segno di lievi turbe funzionali del sistema nervoso, è bene ricordare quanto è stato riscontrato ed ammesso da altri.

DRANSART, SCHNELL, NIEDEN, MAY, ritengono che la fatica dei muscoli oculari e lo spossamento della loro innervazione esplichino una grande influenza sullo sviluppo del nistagmo e ammettono una *origine miopatica* in quello dei minatori (1). Sono note le contrazioni cloniche che presenta un muscolo

(1) Anche i pittori murali vanno soggetti, dopo avere mantenuto a lungo un atteggiamento faticoso del capo e del collo, alla stessa forma di nistagmo. Michelangelo Buonarroti fu colto da disturbi della motilità oculare quando dipinse la cappella Sistina. Nel sonetto

A GIOVANNI DA PISTOIA  
QUANDO L'AUTORE DIPIGNEVA LA VOLTA DELLA SISTINA  
[1509]

descrive, fra l'altro, la deambulazione incerta, quando non fosse controllata dalla vista:

*Io ho già fatto un gozzo in questo stento,  
Come fa l'acqua a' gatti in Lombardia,  
O ver d'altro paese che si sia,  
Ch' a forza il ventre appicca sotto 'l mento.*

*La barba al cielo, e la memoria (l'occipite) sento  
In sullo scrigno, e 'l petto fo d'arpia*

.....  
*E' passi senza gli occhi muovo invano.*

A tal proposito il Vasari scrive che l'opera della volta fu condotta da Michelangelo « con suo grandissimo disagio dello stare a lavorare col capo all'insù; e talmente aveva guasta la vista, che non poteva legger lettere, nè guardar disegni, se non all'insù; che gli durò poi parecchi mesi ». Il Vasari stesso aggiunge: « Ed io ne posso far fede, che avendo lavorato cinque stanze in volta per le camere grandi del palazzo del duca Cosimo, se io non avessi fatto una sedia, ove s'appoggiava la testa e si stava a giacere lavorando, non le conduceva mai; il che mi ha rovinato la vista ed indebolito la testa di maniera, che me ne sento ancora.... ».



stanco e che sostituiscono la contrazione tonica che si produce sotto l'influenza della volontà allorchè il muscolo non è ancora affaticato (BIANCONE).

Secondo JOTEIKO il nistagmo dei minatori sarebbe un tic o crampo professionale che esige per la sua produzione un terreno nevropatico. In alcuni casi di nistagmo congenito ed in qualcuno di nistagmo volontario (caso di BIANCONE) esistevano numerosi segni degenerativi e stigmati ereditarie.

Certamente non basta l'esistenza di una nevrosi o di un terreno neuropatico a spiegare il nistagmo. Nella corea non fu mai osservato (SÉE). LASÈGUE e CHARCOT lo negarono nella isteria; BOUCHUT, TROMBETTA, BIANCONE, negli epilettici non lo trovarono mai. Solo SABRAZÈS avrebbe osservato un caso di nistagmo in una isterica; e FÉRÈ avrebbe trovato 24 volte il nistagmo verticale e rotatorio su 170 epilettici adulti.

Malgrado questi dati non concordi è certo che altre condizioni sono necessarie per determinare il nistagmo. Nelle persone sane pochi autori lo hanno riscontrato, e tra questi SCHULTZE, il quale ha affermato di avere constatato *piccole* scosse nistagmiformi in alcuni soggetti sani (1).

Per ammettere la semplice origine miopatica del fenomeno, specialmente quando esso si presenta solo nelle posizioni di estrema lateralità, o di rotazione dei bulbi oculari, o dopo qualche tempo che questi si trovano nella posizione suddetta, bisogna invocare quali agenti lo sforzo e l'affaticamento, in un muscolo che presenti speciali condizioni di esauribilità. In questo caso il fenomeno si dovrebbe rivelare con escursioni lente ed ampie, aritmiche, intermittenti, dovrebbe insorgere con i fenomeni obiettivi e subiettivi della speciale stanchezza: questi mancarono sempre, e le scosse nistagmiche invece erano quasi sempre rapide e brevi.

Per tentare una spiegazione più comprensiva ricorderemo come si ammetta che il centro di associazione dei movimenti di lateralità dei globi oculari faccia parte del nucleo dell'*abducens*. Per questi movimenti di lateralità, partirebbero dalla corteccia gli stimoli motori, che trasmessi dalle vie cortico-pontine, mettono in maggiore attività il centro pontino dell'opposto lato, verso il quale si effettua il movimento: contemporaneamente si ha una diminuita azione del centro dell'altro lato, donde il rilasciamento dei muscoli antagonisti, a cui segue ben presto un aumento delle loro attività in modo da riportare gli occhi indietro fino alla linea mediana (BIANCONE).

Ora, poichè si ammette che ogni centro è sottoposto all'azione di due forze antagonistiche, una forza dinamogena ed una inibitoria, sul nucleo dell'*abducens*, secondo BIANCONE, l'azione dinamogena sarebbe dovuta alla corteccia per mezzo

---

(1) Il nistagmo quale carattere degenerativo spiccato venne già descritto molto efficacemente da G. B. Della Porta nel suo *De humana physiognomonia* (1601): «occhi che tremano come se volessero balzar fuori, sono cattivi» ... «e gli occhi che si muovono come turbati, dinotano uomo sospettoso e senza fede» ... «Ma se uno degli occhi andrà in su e l'altro in giù e saranno tremanti e comprimeranno le ciglia, indicano epilessia e si aumenterà la malignità».



della volontà, o sarebbe determinata da impressioni centripete che partono dall'organo visivo, dall'uditivo, dal cervelletto, dai canali semicircolari, o da altre parti del corpo; l'azione inibitoria invece sarebbe esplicata quasi esclusivamente dalla corteccia degli emisferi cerebrali.

Il nistagmo, nelle sue varie direzioni, rappresenterebbe uno squilibrio tra l'azione dinamogena e quella inibitoria sul corrispondente centro di associazione dei movimenti oculari: determinatosi lo squilibrio si avrebbe l'insorgenza all'azione automatica nei centri dei movimenti stessi.

Nel nostro caso il nistagmo involontario, rappresenterebbe l'insorgenza ad azione automatica dei centri dei movimenti oculari per squilibrio tra forza dinamogena e inibitoria, a causa dello sforzo necessario per la speciale posizione di estrema lateralità o di rotazione dei bulbi oculari.

Lo sforzo sembra sia anche un elemento di qualche valore nei casi di nistagmo volontario. Esso era visibile nel caso di BIANCONE, e nel caso di FANO si legge che « il soggetto per produrre il nistagmo bastava che aprisse un po' fortemente gli occhi e che riguardasse fissamente innanzi a sè perchè la contrazione dei bulbi oculari avesse subito luogo ».

Ma sia il nistagmo volontario, che spontaneo nel senso nostro, bisogna ammettere, per la ipotesi sopradetta, un *difetto di funzione dalla corticalità al centro dei movimenti dei globi oculari*. Ciò spiegherebbe molti disturbi di motilità dei globi oculari congeniti o apparsi nei piccoli bambini (ALDRICH, GINSBERG, KRIEG, THOMSON) e può essere sia per l'esistenza di particolari *conformazioni embriogeniche* dei centri oculomotori, della corteccia, o delle fibre che li uniscono come pensa BIANCONE per il nistagmo volontario, sia per speciali condizioni dinamiche delle vie e centri oculari, verosimili in soggetti nei quali sono presenti altri segni di turbe funzionali del sistema nervoso.

E nei soggetti da noi studiati era evidente un'accentuazione dei riflessi tendinei: specie dei rotulei, fino ad essere esagerati: in molti erano spiccati i riflessi cutanei, i tremori delle palpebre o dei muscoli periorali nell'atto di mostrare i denti o delle dita a mani estese. Il dermatografismo era spesso accentuato e persistente oltre i quindici minuti: in un soggetto era presente il segno di GRAEFE, e così via.

Per analogia infine si deve ricordare che nel *mioclono funzionale intermittente e paradossale*, descritto da HELDENBERGH (1899) e localizzato specialmente ai muscoli estensori dell'avambraccio, l'esame obiettivo rileva soltanto delle modificazioni dello stato dei riflessi (sovraccitabilità riflessa midollare e dermatografismo) e nessun disturbo della sensibilità; come interpretazione patogenetica egli ammise un difetto d'innervazione, per insufficienza di forza inibitrice, in soggetti nei quali si doveva supporre un difetto congenito di organizzazione del sistema nervoso o un certo grado di degenerazione.

LENOBLE e AUBINEAU hanno descritto il *nistagmo-mioclonia* che non è nè di origine oculare, nè di origine labirintica; talora a scatto, come questo ultimo, talora ondulatorio, talora senza ritmo. In questa forma non vi sono vertigini.



L'affezione è congenita, sovente ereditaria e familiare; la visione binoculare, controllata col diploscopio, è conservata; le autopsie non hanno svelato lesioni dei centri nervosi. Accanto al nistagmo possono aversi altre scosse muscolari negli orbicolari, nella nuca e nel collo. V'è dunque un insieme clinico che esprime uno stato di degenerazione che — secondo RAYMOND — è il carattere comune negli stati mioclonici.

\* \* \*

Concludendo il nistagmo spontaneo, nel senso nostro, deve essere interpretato come un disturbo di funzione dei centri che regolano i movimenti dei globi oculari: disturbo che come ipotesi può risiedere in una speciale conformazione embricgenica dei centri stessi o della corteccia o delle fibre che li uniscono e si determina per uno squilibrio tra forza dinamogena ed inibitoria agenti su di essi.

Questo squilibrio troverebbe riscontro in altre turbe funzionali del sistema nervoso (esagerazione dei riflessi tendinei, tremori, ecc.), facili a riscontrarsi insieme con altri segni fisici degenerativi o unite a condizioni patologiche di altri organi.

La presenza di un tale nistagmo deve indurre a un esame completo del soggetto, per giungere a sceverare le forme dipendenti dal vestibolo dell'orecchio interno o dalle sue dipendenze nervose da quelle in cui deve escludersi la partecipazione del labirinto.

#### BIBLIOGRAFIA.

ALDRICH. *Head-nodding and head-rotation usually associated with nystagmus in very young children* (« Amer. Jour. of the Med. Scienc. », 1899).

AUBINEAU et LIENOBLE. *Les nystagmus et les nystagmus myoclonie*. (« Archives d'ophtalmologie », 1918, n. 3).

BARD. *Du rôle des centres nerveux dans la production du nystagmus thermique*. (« Journal de Physiol. et de Pathol. gén. », 1918, 788).

ID. *Mécanisme physiologique du nystagmus d'origine labyrinthique*. (« Annales de méd. », 1919, n. 1).

BIANCONE. *Sul nistagmo volontario*. (« Rivista di patologia nervosa e mentale », 1909, f. 2).

BILANCIONI. *Osservazioni sull'esame vestibolare dei candidati all'aviazione e dei piloti, specialmente in riguardo al nistagmo*. (« Giornale di medicina militare », 1919, f. 1).

BORGHEGGIANI. *Il nistagmo oculare come elemento diagnostico delle malattie dell'orecchio*. Livorno, 1914.

COPPEZ. *Le nystagmus*. (Rapport présenté le 5 mai 1913 au Congrès della Soc. française d'ophtalmologie, Paris, 1913).

GINSBERG. *Casuistische Beiträge zur Kenntnis der angeborenen Beweglichkeitsdefecte der Augen* (« Arch. f. Kinderheilk. », 1897, 1-2).

JONES. *Equilibrium and vertigo*. Philadelphia and London, 1918.



KRIEG. *Ein Beitrag zu den angeborenen Beweglichkeitsdefecten der Augen* (Tesi di Giessen, 1896).

LENOBLE et AUBINEAU. *Tremblements infantiles et nystagmus congénitaux*. (« Arch. de Neurol. », 1902, n. 80).

LENOBLE et AUBINEAU. *Une variété nouvelle de myoclonie congénitale pouvant être héréditaire et familiale à nystagmus constant; nystagmus-myoclonie*. (« Gaz. méd. de Nantes », 28 déc. 1905; « Revue de méd. », 1906).

NIEDDU-SEMIDEI e PINAROLI. *Genesi e significato del nistagmo vestibolare*. (Relazioni al XVI Congr. della Soc. italiana di laring., otol. e rinol., Roma, 11-13 novembre 1913; Venezia, 1913).

THOMSON. *Note on the peculiar nystagmus of spasmus nutans in infants* (« Brit. Med. Jour. », 1901).

TULLIO. *La funzione dei canali semicircolari*. (« Archivio di fisiologia », 1916 e 1917).

---

FINE DEL VOL. XXVI (Sezione Medica).

---

Diritti di proprietà riservati. — L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.

---















